



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-52800573-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-52800573-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, y la nueva presentación de venta con el nuevo nombre comercial para las Especialidades Medicinales denominadas ZEVUVIR / DOLUTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DOLUTEGRAVIR 50 mg; aprobada por Certificado N° 58.930; y VUCLODIR / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg; aprobada por Certificado N° 47.107.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96; 855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de la nueva presentación de venta y 857/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de nombre; y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF propietaria de las Especialidades Medicinales ZEVUVIR + VUCLODIR / DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DOLUTEGRAVIR 50 mg + COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg, la nueva presentación de venta que en lo sucesivo será: PACK MULTIEMPAQUE conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos de Lamivudina 300 mg, y el nuevo nombre comercial para dicha presentación que en lo sucesivo será: ZEVUVIR L PACK.

ARTICULO 2º. – Autorízase para la Especialidad Medicinal antes mencionada; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-06788491-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-06788603-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-06788249-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-06788364-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en los Certificados N° 58.930 y 47.107, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-52800573-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

ZEVUVIR® L PACK
DOLUTEGRAVIR 50 mg - Comprimidos recubiertos
LAMIVUDINA 300 mg - Comprimidos recubiertos

Todos los blísters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.


Laboratorios Richmond S.A. C.I.F.
Ej. Myriam J. Rozenberg
Co-directora Técnica
M.N. 15.781



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52800573 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:08:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:08:23 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

ZEVUVIR® L PACK
DOLUTEGRAVIR 50 mg - Comprimidos recubiertos
LAMIVUDINA 300 mg - Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)	50,00 mg
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	60,00 mg
Povidona PVP K30	15,00 mg
Almidón glicolato de sodio	21,00 mg
Estearil fumarato de sodio	6,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,925 mg
Polietilenglicol 8000	0,810 mg
Talco	3,600 mg
Dióxido de titanio	0,180 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,449 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492)	0,036 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Talco	66 mg
Povidona	42 mg
Almidón de maíz	36 mg
Croscarmelosa sódica	30,70 mg
Celulosa microcristalina PH 102	145,30 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Hidroxiopropil metil celulosa	9,90 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,57 mg
Lactosa monohidrato micronizada	4,73 mg
Laca amarillo ocaso 35-0446	0,10 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conserve **ZEVUVIR® L PACK** a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

PRESENTACION

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg.

Los comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg son biconvexos, lisos, recubiertos, de color amarillo claro, con la inscripción "DO" en una de sus caras.

Los comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg son anaranjados, oblongos, biconvexos, lisos, con grabado "LM" en una de sus caras.

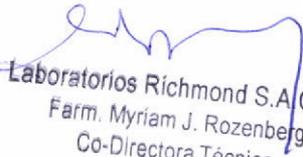
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 58.930 y CERTIFICADO N° 47.107**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.



Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52800573 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:09:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:09:01 -03:00



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

PROYECTO DE PROSPECTO

ZEVUVIR® L PACK

DOLUTEGRAVIR 50 mg - Comprimidos recubiertos
LAMIVUDINA 300 mg - Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)	50,00 mg
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	60,00 mg
Povidona PVP K30	15,00 mg
Almidón glicolato de sodio	21,00 mg
Estearil fumarato de sodio	6,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,925 mg
Polietilenglicol 8000	0,810 mg
Talco	3,600 mg
Dióxido de titanio	0,180 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,449 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492)	0,036 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

1

IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS RICHMOND

Elvira Zini
Apoderada

Página 5 de 59



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Talco	66 mg
Povidona	42 mg
Almidón de maíz	36 mg
Croscarmelosa sódica	30,70 mg
Celulosa microcristalina PH 102	145,30 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Hidroxipropil metil celulosa	9,90 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,57 mg
Lactosa monohidrato micronizada	4,73 mg
Laca amarillo ocase 35-0446	0,10 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento del HIV.
Código ATC: J05AR

INDICACIONES

ZEVUVIR® L PACK está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por HIV-1 en adultos y sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y que no tengan sustituciones conocidas asociadas a resistencia a dolutegravir y lamivudina.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Dolutegravir

Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

El CI50 para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI50 similares para aislados clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislados de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor CI50 medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI50 media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con dolutegravir y otros antirretrovirales probados: stavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir.

Además, no se observó ningún efecto antagonista entre dolutegravir y adefovir, y la ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

Efecto en el suero humano

En 100% de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, resultando en una CI90 ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml.

Resistencia

Resistencia in vitro

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones.

Lamivudina

Mecanismo de acción

Lamivudina es un análogo de nucleósidos que tiene actividad frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus de la Hepatitis B (VHB). Se metaboliza intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato. Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato presenta actividad inhibitoria selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Resistencia

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de un aminoácido M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con un tratamiento antirretroviral que incluya lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a lamivudina y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy escasos y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTI activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, en el caso de aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina, sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y stavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso <4 veces en la sensibilidad a didanosina; se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos, lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado una reducción en la carga viral VIH-1 e incrementos en el recuento de células CD4. Los datos correspondientes a los parámetros de eficacia indican que lamivudina en combinación con zidovudina da lugar a una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Los estudios clínicos evidencian que lamivudina más zidovudina retrasa la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Lamivudina ha sido extensamente empleada como parte del tratamiento antirretroviral combinado junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (INTI) o de diferentes clases (IPs, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

La evidencia clínica de un ensayo en pacientes pediátricos que recibieron lamivudina con otros medicamentos antirretrovirales (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha demostrado que el perfil de resistencia observado en pacientes pediátricos es similar al observado en adultos, en cuanto a las sustituciones genotípicas detectadas y su frecuencia relativa. Los niños que recibieron comprimidos de lamivudina desarrollaron resistencia viral con menor frecuencia que los niños que recibieron lamivudina en solución oral.

El tratamiento antirretroviral múltiple que incluye lamivudina ha sido eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) así como en pacientes que presentan virus con la mutación M184V.

Continúa investigándose la relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a lamivudina y su respuesta clínica al tratamiento que contienen lamivudina.

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB. Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH únicamente ha mostrado eficacia una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales).

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes VIH coinfectados con VHB.

FARMACOCINÉTICA

Dolutegravir

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad de farmacocinética (PK) de dolutegravir es de baja a moderada. En ensayos Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CVb%) para el AUC y la C_{máx} osciló entre ~20 y 40% y para la C_T desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la PK de dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

No ha demostrado una bioequivalencia inequívoca entre 1 comprimido de 50 mg frente a 5 comprimidos de 10 mg. Por lo tanto, la dosis de 50 mg una vez al día no debe ser administrada como cinco comprimidos de 10 mg.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T_{máx} de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido.

Los alimentos aumentaron el grado y enlentecieron la velocidad de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el AUC_(0-∞) de dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la C_{máx} en un 46%, 52% y 67% y prolongó la T_{máx} a 3, 4 y 5 horas respectivamente desde las 2 horas en condiciones de ayuno. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar Dolutegravir con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Distribución

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*.

El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 17 l a 20 l, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo una pauta estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI50).

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El AUC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónico de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Interacciones medicamentosas

In vitro, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil ($CI_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4.

In vitro, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores.

In vitro, dolutegravir no fue un sustrato humano de OATP 1B1, OATP 1B3 o OCT 1.

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas. En base a análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) es aproximadamente 1 L/h en pacientes infectados por el VIH.

Linealidad/No linealidad

La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la formulación. Tras la administración oral de formulaciones en comprimidos, dolutegravir mostró, en general, una farmacocinética no lineal con menores aumentos de exposición en plasma proporcional a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, aparece un aumento en la exposición dosis proporcional a dolutegravir de 25 mg a 50 mg, para la formulación en comprimidos. Con 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas, aproximadamente se duplicó en comparación con 50 mg una vez al día.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log₁₀ en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

La modelización PK/PD utilizando datos combinados de ensayos clínicos en pacientes con resistencia en la integrasa sugieren que aumentar la dosis de 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día puede aumentar la eficacia de dolutegravir en pacientes con resistencia en la integrasa y con opciones de



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

tratamiento limitadas debido a la resistencia multi clase avanzada. La proporción de respondedores (<50 copias/ml de ARN HIV-1) en la semana 24 fue predicha para aumentar en torno a 4-18% en los sujetos con Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Aunque estos resultados simulados no han sido confirmados en ensayos clínicos, esta dosis alta puede considerarse en presencia de las mutaciones secundarias Q148 + ≥ 2 de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I en pacientes con tratamientos generales limitados debido a la resistencia multi clase avanzada. No hay datos clínicos sobre la seguridad ni la eficacia de la dosis de 100 mg dos veces al día. El tratamiento concomitante con atazanavir incrementa notablemente la exposición de dolutegravir y no se debe utilizar en combinación con dosis altas, ya que no se ha establecido la seguridad a la exposición resultante de dolutegravir.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (entre 12 y <18 años de edad) infectados por el VIH-1 y previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis diaria oral de dolutegravir 50 mg da lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron Dolutegravir 50 mg por vía oral una vez al día. La farmacocinética se evaluó en 11 niños de 6 a 12 años de edad y demostró que la dosis de 25 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 20 kg y la dosis de 35 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 30 kg resultó en una exposición a dolutegravir comparable a la de los adultos. Además, los modelos farmacocinéticos poblacionales y análisis de simulación demostraron que la dosificación de los comprimidos de dolutegravir sobre una base de rangos de peso (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) en niños de al menos 6 años de edad pesando al menos 15 kg proporciona una exposición comparable a la observada en adultos (50 mg), con el menor rango de peso de 15 a < 20 kg correspondiente a 20 mg diarios.

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir.

Los datos farmacocinéticos para dolutegravir en sujetos de >65 años de edad son limitados.

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal del principio activo inalterado, es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

aproximadamente un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo de disminución. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Mientras que la concentración total dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa. En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un aclaramiento de dolutegravir un 32% más bajo y un AUC un 46% superior en comparación a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41).

Género

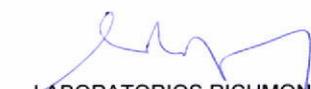
Los estudios realizados hasta la fecha no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del género en la exposición a dolutegravir.

Raza

Los estudios realizados en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir tras la administración oral de una dosis única a sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (Estados Unidos).

Coinfección con Hepatitis B o C

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección con el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos con coinfección con hepatitis B son limitados.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Lamivudina

Absorción

Lamivudina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre 80 % y 85 %. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio ($t_{m\acute{a}x}$) hasta las concentraciones séricas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) es de aproximadamente una hora.

La $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) y 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27 %), respectivamente. El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18 %). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ medias (CV) en el estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34 %) y 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %), respectivamente.

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la $t_{m\acute{a}x}$ y a una menor $C_{m\acute{a}x}$ (reducida en un 47 %). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

No se considera que la administración de comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semisólida o de líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión se basa en los datos físicoquímicos y farmacocinéticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado.

La coadministración de zidovudina da lugar a un aumento del 13 % de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28 % en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

Distribución

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 l/kg. La semivida de eliminación observada es 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70 %) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (<16 % - 36 % a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Los escasos datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Biotransformación

La fracción activa, lamivudina trifostato intracelular, presenta una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (de 5 a 7 horas). Se ha demostrado que 300 mg de Lamivudina administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de Lamivudina administrados dos veces al día en lo que respecta a la AUC₂₄ y C_{máx} del trifostato intracelular, en 60 voluntarios sanos adultos.

El aclaramiento de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10 %) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

Eliminación

Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. El régimen posológico recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min se indica en la sección de posología.

Una interacción con trimetoprima, un constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40 % en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal. La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal deberá evaluarse cuidadosamente.

Poblaciones especiales

Niños

Los comprimidos de 300 mg no son adecuados para niños con un peso menor a 25 kg porque requieren dosis menores.

En general, la biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58-66%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. En niños, la administración de comprimidos administrados de forma concomitante con otros antirretrovirales en comprimidos provoca mayores AUC[∞] y C_{máx} de lamivudina en plasma que cuando se administra la solución oral de forma concomitante con otros antirretrovirales en solución oral.

Los niños que reciben comprimidos orales de lamivudina de acuerdo a la pauta posológica recomendada logran una mayor exposición plasmática a lamivudina que los niños que reciben la solución oral, debido a que con los comprimidos se administran mayores dosis mg/kg y la formulación en comprimidos tiene una mayor biodisponibilidad. Los estudios farmacocinéticos en pediatría han demostrado, tanto con la solución oral como con los comprimidos, que la dosis administrada una vez al día y la dosis administrada dos veces al día proporcionan un AUC₀₋₂₄ equivalente, para una misma dosis total diaria.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Embarazo

Tras la administración oral, la farmacocinética de lamivudina en mujeres que están al final del embarazo es parecida a mujeres que no están embarazadas.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se debe administrar a pacientes adultos 1 comprimido recubierto de dolutegravir 50 mg junto con 1 comprimido recubierto de lamivudina 300 mg.

Ambos comprimidos recubiertos pueden tomarse con o sin alimentos.

Dolutegravir

Dosificación recomendada cuando dolutegravir se administra junto con ciertas drogas

La dosis de dolutegravir (50 mg) es insuficiente cuando se coadministra con drogas enumeradas en Tabla 1, pudiendo disminuir las concentraciones de dolutegravir. Por lo tanto, se recomienda el siguiente régimen de dosificación:

Tabla 1 - Dosis recomendadas para dolutegravir cuando se coadministra con ciertas drogas

Droga coadministrada	Recomendación de dosis
Carbamazepina, rifampicina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, Hierba de San Juan	Se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, luego de 12 horas de la administración de los comprimidos recubiertos contenidos en Zevuvir L Pack (dolutegravir y lamivudina)

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de dolutegravir, debe tomar dolutegravir tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma no sea antes de 4 horas. Si la siguiente toma es antes de 4 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

Pacientes con edad avanzada

Hay datos insuficientes sobre pacientes de 65 años y mayores, y no hay evidencia de que requieran una dosis diferente a los pacientes adultos más jóvenes.

Población pediátrica

No se estableció aún la seguridad y eficacia de dolutegravir en menor de 6 años o con menos de 15 kg de peso. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de integrasa.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis con insuficiencia renal leve, moderada o grave (Clearance de creatinina <30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en pacientes que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencia farmacocinéticas en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C), por lo tanto, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Lamivudina

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos se deben tragar, preferiblemente, sin partir.

Población pediátrica

Debido a que requieren ajuste a dosis menores, no se recomienda el uso de lamivudina 300 mg en niños de peso menor a 25 kg.

Pacientes con edad avanzada

No se disponen de datos específicos, pero se recomienda tener cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

Insuficiencia renal

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal, debido al descenso del aclaramiento. **Por ello, en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min el médico tomará las medidas indicadas, optando por continuar con Zevuvir L PACK o considerando la administración de un tratamiento diferente.**

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lamivudina no se ve afectada por la disfunción hepática por lo que no es necesario un ajuste de dosis.

CONTRAINDICACIONES

Dolutegravir

Hipersensibilidad a dolutegravir o a alguno de los excipientes.
Administración concomitante con dofetilida.

Lamivudina

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

ADVERTENCIAS

Dolutegravir

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés

La decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. La medida en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, y se caracterizaron por erupción, síntomas constitucionales y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción grave o erupción acompañada de una elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, angioedema), se debe interrumpir inmediatamente dolutegravir y el resto de medicamentos sospechosos. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. La demora en el cese del tratamiento con dolutegravir u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*.

Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C.

Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B.

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Interacciones medicamentosas

Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante con medicamentos que reducen la exposición a dolutegravir (por ejemplo: antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina. La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto, es importante monitorizar la función renal cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina estadio 3a [ClCr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Lamivudina

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

No se recomienda el uso de lamivudina como monoterapia.

Alteración renal

En pacientes con alteración renal moderada a grave, la semivida plasmática terminal de lamivudina aumenta, debido a una disminución del aclaramiento, por consiguiente, la dosis deberá ajustarse.

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de falla virológica y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando lamivudina se combinaba con tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, así como con tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en un régimen de una vez al día.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y, por tanto, deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Pancreatitis

Raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con lamivudina deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativas de pancreatitis.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*:

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la stavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia).

Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de reconstitución Inmune

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Enfermedad hepática

Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, consultar los prospectos de los productos concomitantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

hepatitis B o C, por favor consúltese también la correspondiente información de producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con lamivudina en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Se deben evitar todos los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 2). La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 2). La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos (ver Tabla 2).

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, sustrato de CYP3A4. En base a estos datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp).

In vitro, dolutegravir inhibe el transportador 2 renal de cationes orgánicos (OCT2) y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE) 1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10-14% en el aclaramiento de creatinina (fracción de secreción dependiente de OCT2 y del transportador MATE- 1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones



plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE-1 (por ejemplo, dofetilida, metformina) (ver Tabla 2).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales de recaptación, transportadores de aniones orgánicos

(OAT1) y OAT3. En base a la ausencia de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición *in vivo* de OAT1 es poco probable. No se ha estudiado la inhibición de OAT3 *in vivo*.

Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción dependa de OAT3.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 2.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre dolutegravir y la administración concomitante con medicamentos a se incluyen en la Tabla 2 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C_{máx}", concentración al final del intervalo de dosificación como "C_τ").

Tabla 2 - Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Agentes antivirales VIH-1		
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{máx} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI.
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{máx} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{máx} ↓ 12% C _T ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{máx} ↓ 39% C _T ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administran de forma concomitante con nevirapina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↑ 13% C _T ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{máx} ↓ 3% C _T ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C _T ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir debido a la falta de datos.



Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C _T ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir debido a la falta de datos.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C _T ↓ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación.
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C _T ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{máx} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{máx} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{máx} ↑ 5% C _T ↑ 8% Boceprevir ↔ (controles históricos)	No es necesario ajuste de dosis.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{máx} ↑ 29% C _T ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Otros agentes		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Dofetilida	Dofetilida ↑ (No estudiado, potencial aumento mediante la inhibición del transportador OCT2)	La administración concomitante de dolutegravir y dofetilida está contraindicada debido a la potencial toxicidad, amenazante para la vida, causada por la alta concentración de dofetilida.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{máx} ↓ 33% C _t ↓ 73%	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina.
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores metabólicos. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
<i>Agentes antimicóticos azoles</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan aluminio /magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{máx} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir).



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{máx} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir).
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{máx} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{máx} ↑ 6% C _T ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C _{máx} ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % C _{máx} ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la coadministración de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina.
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 43% C _T ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina en la ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{máx} ↑ 16% C _T ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{máx} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con dolutegravir.
<i>Analgésicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↔ 0% C _T ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Lamivudina

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas es baja, debido al limitado metabolismo, la baja unión a proteínas plasmáticas y al casi total aclaramiento renal.

La administración de 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40 % de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interaccionó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y toxoplasmosis.

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente, en especial cuando la principal vía de



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprima. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, por lo que es improbable que interaccionen con lamivudina

Se observó un modesto incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ (28 %) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; no obstante, la exposición general (AUC) no se modifica significativamente. Zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.

Debido a similitudes, lamivudina no se debe administrar de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Por otro lado, Lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina. Lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico.

Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina. Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina.

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con otros medicamentos metabolizados por este sistema (por ej. IPs).

La administración conjunta de una solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) con una sola dosis de 300 mg de lamivudina solución oral dio lugar a reducciones dosis dependientes del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (AUC_{∞}) y del 28%, 52% y 55% en la $C_{m\acute{a}x}$ de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de lamivudina con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Se debe considerar un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Dolutegravir

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo de micronúcleos en roedores *in vivo*. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (27 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de dolutegravir dio lugar a dos muertes de crías a 75 mg/kg/día. Durante el período predestete del tratamiento, la ganancia de peso medio corporal disminuyó en este grupo de edad, persistiendo esta disminución a lo largo de todo el estudio para las hembras durante el período de posdestete. La exposición sistémica a dolutegravir en esta dosis (basada en el AUC) fue aproximadamente 17-20 veces más alto que en los seres humanos a la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos. En el estudio de desarrollo pre/post-alumbramiento en ratas, se observó una disminución del peso de la descendencia en desarrollo durante la lactancia a dosis tóxicas para la madre (aproximadamente 27 veces la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada).

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 21 y 0,82 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m² son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 15 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 5 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Lamivudina

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la función hepática y renal, junto con reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos apreciados clínicamente relevantes, fueron una reducción en el recuento de eritrocitos y neutropenia.

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón.

Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituirá un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina administrada sola con zidovudina combinada con lamivudina, con exposiciones equivalentes a las humanas. El estudio demostró que los fetos expuestos *in utero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones mostraron la ausencia de potencial carcinogénico relevante para el hombre.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas, ha mostrado que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

Dolutegravir

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir. Las MEEF que estén tomando dolutegravir deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Embarazo

Los datos preliminares de un estudio de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9 %) en madres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin dolutegravir (0,1 %). La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se sellan los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, dolutegravir no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa.

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales/para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual dolutegravir puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad del uso durante el segundo y tercer trimestre. Dolutegravir solo se debe utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.

En estudios de toxicología para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural. Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales

Lamivudina

Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia para reducir el riesgo de la transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales con lamivudina mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos, pero no en ratas. Se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de lamivudina en los seres humanos.

Más de 1.000 casos de mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre y más de 1.000 casos durante el segundo y tercer trimestre, indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal.

Lamivudina se puede utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario. En base a esos datos, el riesgo malformativo es poco probable en los seres humanos.

En pacientes coinfectadas con hepatitis, que están siendo tratadas con lamivudina y que posteriormente se quedan embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una reaparición de la hepatitis al discontinuar el tratamiento con lamivudina.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos.

Lactancia

Dolutegravir

Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en sangre. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Lamivudina

Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero. Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede determinar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Dolutegravir

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina

Lamivudina

Estudios en animales mostraron que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Empleo en ancianos

Dolutegravir

Existen pocos datos disponibles sobre el uso de dolutegravir en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a los pacientes adultos más jóvenes.

Lamivudina

No se disponen de datos específicos, pero se recomienda tener cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

Empleo en pediatría

Dolutegravir

No se establecido aún la seguridad y eficacia de dolutegravir en niños menores de 6 años o con menos de 15 kg de peso. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de la integrasa.

Lamivudina

Debido a que requieren ajuste a dosis menores, no se recomienda el uso de lamivudina 300 mg en niños de peso menor a 25 kg.

Insuficiencia renal

Dolutegravir

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población.

Lamivudina

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal, debido al descenso del aclaramiento. **Por ello, en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min el médico tomará las medidas indicadas, optando por continuar con Zevuvir L PACK o considerando la administración de un tratamiento diferente.**



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Insuficiencia hepática

Dolutegravir

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C); por lo tanto, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Lamivudina

La farmacocinética de lamivudina no se ve afectada por la disfunción hepática por lo que no es necesario un ajuste de dosis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dolutegravir

Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado mareo durante el tratamiento con dolutegravir. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de dolutegravir.

Lamivudina

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más grave, vista en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron náuseas (13%), diarrea (18%) y cefalea (13%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir y lamivudina se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta en las Tablas 3 y 4. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



Dolutegravir

Tabla 3 - Reacciones adversas de dolutegravir

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Síndrome de Reconstitución Inmune **
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Sueños anormales
	Frecuentes	Depresión
	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Pensamientos suicidas*, intentos de suicidio* *especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Flatulencia
	Frecuentes	Dolor abdominal alto
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatitis
	Raras	Fallo hepático agudo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia
	Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
	Frecuentes	Aumento de creatinfosfoquinasa (CPK)

** vea más adelante bajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

Descripción de reacciones adversas de dolutegravir seleccionadas

Anomalías de laboratorio

Durante la primera semana de tratamiento con dolutegravir se produjeron aumentos en la creatinina sérica y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el momento inicial de 9,96 $\mu\text{mol/L}$ después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables por varios tratamientos de base. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.



Coinfección con Hepatitis B o C

En estudios Fase III se permitió incluir pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior normal (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. En algunos sujetos coinfectados con hepatitis B y/o C se observaron aumentos en las analíticas hepáticas consistentes con un síndrome de reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Población pediátrica

En base a los limitados datos disponibles en niños y adolescentes (de 6 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 15 kg), no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.

Lamivudina

Tabla 4 - Reacciones adversas de lamivudina

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia.
	Muy raras	Aplasia eritrocitaria pura.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza, insomnio.
	Muy raras	Neuropatía periférica (o parestesia).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, síntomas nasales.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.
	Raras	Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT).
	Raras	Hepatitis



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea, alopecia.
	Raras	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, alteraciones musculares
	Raras	Rabdomiolisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, malestar general, fiebre

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

SOBREDOSIFICACIÓN

Dolutegravir

Actualmente la experiencia sobre sobredosis con dolutegravir es limitada.

La limitada experiencia con dosis únicas altas (hasta 250 mg en sujetos sanos) no reveló síntomas ni signos específicos, aparte de los incluidos como reacciones adversas.

No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

Lamivudina

La administración de dosis muy elevadas de lamivudina, en estudios de toxicidad aguda con animales, no causó toxicidad en ningún órgano. Se dispone de escasos datos sobre las consecuencias de la ingestión de



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y los pacientes se recuperaron. No se han identificado síntomas o signos específicos después de dichas sobredosis.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que se requiera. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg.

Los comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg son biconvexos, lisos, recubiertos, de color amarillo claro, con la inscripción "DO" en una de sus caras.

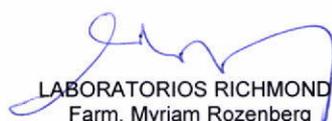
Los comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg son anaranjados, oblongos, biconvexos, lisos, con grabado "LM" en una de sus caras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 58.930 y CERTIFICADO N° 47.107


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

“Fecha de revisión última.....”



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52800573 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:07:44 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:08:10 -03:00



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZEVUVIR® L PACK
DOLUTEGRAVIR 50 mg - Comprimidos recubiertos
LAMIVUDINA 300 mg - Comprimidos recubiertos

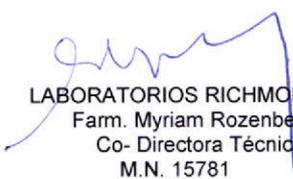
Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)	50,00 mg
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	60,00 mg
Povidona PVP K30	15,00 mg
Almidón glicolato de sodio	21,00 mg
Estearil fumarato de sodio	6,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,925 mg
Polietilenglicol 8000	0,810 mg
Talco	3,600 mg
Dióxido de titanio	0,180 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,449 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492)	0,036 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

1


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Talco	66 mg
Povidona	42 mg
Almidón de maíz	36 mg
Croscarmelosa sódica	30,70 mg
Celulosa microcristalina PH 102	145,30 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Hidroxipropil metil celulosa	9,90 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,57 mg
Lactosa monohidrato micronizada	4,73 mg
Laca amarillo ocaso 35-0446	0,10 mg

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **ZEVUVIR® L PACK** y cada vez que obtenga su nueva receta. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza lo conversado con su médico acerca de su condición médica o tratamiento.

1. ¿Qué es ZEVUVIR® L PACK?

ZEVUVIR® L es un kit multiempaque que contiene comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y lamivudina 300 mg. Este kit está indicado para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1).

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZEVUVIR® L PACK?

Dolutegravir

No tome dolutegravir

- si es alérgico a dolutegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- si está tomando otro medicamento llamado dofetilida (para tratar las afecciones cardíacas).

Si cree que algo de esto le aplica, consulte a su médico.

2

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini

IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Advertencias y precauciones

Preste atención a los síntomas importantes.

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Estos incluyen:

- síntomas de infecciones e inflamación
- dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos.

Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté tomando dolutegravir.

Toma de dolutegravir con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome dolutegravir con el siguiente medicamento:

- dofetilida, utilizada para tratar las afecciones cardíacas.

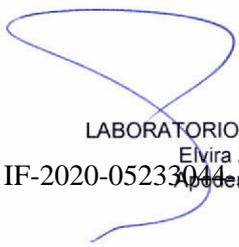
Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de dolutegravir, o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. Dolutegravir también puede afectar al funcionamiento de algunos otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- metformina, para tratar la diabetes
- medicamentos llamados antiácidos, para tratar la indigestión y el ardor de estómago. No tome un antiácido durante las 6 horas antes de tomar dolutegravir, o por lo menos 2 horas después de tomarlo
- suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos. No tome un suplemento de calcio, suplemento de hierro o preparado multivitamínico durante las 6 horas antes de tomar dolutegravir, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.
- etravirina, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la infección por el VIH
- rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras infecciones bacterianas
- fenitoína y fenobarbital, para tratar la epilepsia
- oxcarbazepina y carbamazepina, para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la depresión.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

3


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, para que él decida si debe ajustar su dosis o si usted necesita chequeos adicionales.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar dolutegravir.

Tomar dolutegravir en el momento de quedar embarazada o durante las primeras doce semanas de embarazo puede aumentar el riesgo de un tipo de defecto de nacimiento, denominado defecto del tubo neural, como la espina bífida (malformación de la médula espinal).

Si existe la posibilidad de quedar embarazada mientras recibe dolutegravir, debe utilizar un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, como los orales (píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones) para evitar el embarazo.

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Su médico revisará su tratamiento. No interrumpa el tratamiento con dolutegravir sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Se desconoce si los componentes de dolutegravir pueden pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o pensando en la lactancia materna, consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

Dolutegravir puede hacer que se sienta mareado y tiene otros efectos adversos que reducen su atención. No conduzca ni maneje maquinaria, a menos que esté seguro de que no le afecta.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

4


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Lamivudina

No tome lamivudina si es alérgico a lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento Consulte a su médico si piensa que esto le afecta.

Tenga especial cuidado con lamivudina Algunas personas que toman lamivudina u otra combinación para el tratamiento de infecciones por el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si alguna vez ha tenido una enfermedad hepática, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar lamivudina sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un sobrepeso importante (especialmente si es mujer)
- si tiene una enfermedad renal, su dosis puede ser modificada.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando lamivudina.

Uso de lamivudina con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando lamivudina.

Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con lamivudina:

- medicamentos (generalmente líquidos) que contengan sorbitol y otros polialcoholes (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad
- otros medicamentos que contengan lamivudina (usados para tratar la infección por el VIH o la infección por el virus de la hepatitis B)
- emtricitabina (usado para tratar la infección por el VIH)
- altas dosis de cotrimoxazol (asociación de trimetoprima y

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

5

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

sulfametoxazol),

- un antibiótico cladribina (utilizada para tratar la leucemia de células pilosas).

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

Embarazo

Si está embarazada, si queda embarazada, o si está planeando quedar embarazada, hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar lamivudina tanto para usted como para su bebé.

Lamivudina y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo.

Si ha estado tomando lamivudina durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de lamivudina también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o está pensado hacerlo, consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que lamivudina afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

6


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Precauciones generales

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando los medicamentos contenidos en **ZEVUVIR® L PACK** (dolutegravir 50 mg y lamivudina 300 mg) aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo.

Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

3. ¿Cómo utilizar ZEVUVIR® L PACK?

Antes de tomar dolutegravir y lamivudina siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de **un comprimido recubierto de dolutegravir 50 mg junto con un comprimido recubierto de lamivudina 300 mg una vez al día.**

Consulte con su médico si usted toma otros medicamentos. Puede llegar a aconsejarle que deje de tomar los medicamentos que contiene el kit **ZEVUVIR® L** y pasarlo a otro tratamiento.

Dolutegravir

Uso en niños y adolescentes

Los niños y adolescentes que pesen por lo menos 40 kg pueden tomar la dosis de adultos de un comprimido (50 mg), una vez al día.

Dolutegravir no debe utilizarse en niños y adolescentes con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolutegravir.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

7


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233041-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Medicamentos antiácidos

Los antiácidos, utilizados para tratar la indigestión y el ardor de estómago, pueden interrumpir la absorción de dolutegravir en su cuerpo y hacer que éste sea menos eficaz.

No tome un antiácido durante las 6 horas antes de tomar dolutegravir, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, pueden tomarse al mismo tiempo que dolutegravir.

Consulte con su médico para que le aconseje sobre qué medicamentos contra la acidez puede tomar con dolutegravir.

Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos

Los suplementos de calcio, los suplementos de hierro o los preparados multivitamínicos pueden interrumpir la absorción de dolutegravir en su cuerpo y hacer que éste sea menos eficaz.

No tome un suplemento de calcio o un suplemento de hierro o preparados multivitamínicos durante las 6 horas previas a la toma de dolutegravir, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

Consulte a su médico para que le aconseje sobre cómo tomar suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos con dolutegravir.

Si toma más dolutegravir del que está indicado

Si excede el número de comprimidos recubiertos de dolutegravir, contacte con su médico para que le asesore.

Si olvidó tomar algún componente de dolutegravir

Si olvida una dosis de dolutegravir, tómela tan pronto como lo recuerde. Pero si quedan menos de 4 horas para su próxima dosis, sátese esa dosis que olvidó y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe su tratamiento como antes.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con dolutegravir

Tome dolutegravir hasta que su médico se lo indique. No deje de tomarlo a menos que su médico se lo aconseje. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

8

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Lamivudina

Antes de tomar lamivudina, siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Trague los comprimidos recubiertos de lamivudina con un poco de agua. Lamivudina puede tomarse con o sin alimentos.

Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede partirlos y mezclarlos con una pequeña cantidad de comida o bebida; tome toda la dosis inmediatamente.

Mantenga un contacto regular con su médico

Lamivudina ayuda a controlar su enfermedad. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Cabe la posibilidad de que usted desarrolle otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar lamivudina sin hablar primero con su médico.

Si toma más lamivudina que lo que está indicado

Si accidentalmente toma más lamivudina de lo que está indicado, es poco probable que cause problemas graves. Si toma más del que debiera, comuníquese a su médico, o póngase para más información en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvida tomar lamivudina

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

9


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



3. Posibles efectos adversos

Existe la posibilidad de que los medicamentos contenidos en **ZEVUVIR® L PACK** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dolutegravir

Reacciones alérgicas

Estas son poco frecuentes en personas que toman dolutegravir. Los signos incluyen:

- erupción cutánea
- una alta temperatura (fiebre)
- falta de energía (fatiga)
- hinchazón, a veces de la cara o la boca (angioedema), causando dificultad para respirar
- dolores musculares o articulares.

Acuda a un médico inmediatamente.

Su médico puede decidir realizar pruebas hepáticas, de riñón o sanguíneas y puede que le indique que deje de tomar dolutegravir.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas.

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- erupción cutánea
- picazón (prurito)
- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- molestias en el estómago (abdomen)
- insomnio
- mareo
- sueños anormales
- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

- ansiedad
- falta de energía (fatiga)
- gases (flatulencia)
- aumento en el nivel de las enzimas del hígado
- aumento en el nivel de las enzimas producidas en los músculos (creatinfosfoquinasa).

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- inflamación del hígado (hepatitis)
- intento de suicidio*
- pensamientos suicidas*
- dolor articular
- dolor muscular

*especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- insuficiencia hepática (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina inusualmente oscura).

Síntomas de infección e inflamación

Las personas con infección por el VIH avanzada (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (infecciones oportunistas). Tales infecciones pueden haberse desarrollado de manera "silenciosa", no siendo detectadas por el sistema inmunitario debilitado antes de que el tratamiento se iniciara. Después de iniciar el tratamiento, el sistema inmunitario se vuelve más fuerte y puede luchar contra estas infecciones, lo que puede causar síntomas de infección o inflamación. Los síntomas generalmente incluyen fiebre, además de algunos de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

11

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-052330-01-APPN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

En casos raros, como el sistema inmunitario se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (trastornos autoinmunitarios). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o rápidos) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)
- debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo.

Si tiene cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:

Consulte a su médico inmediatamente. No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH desarrollan osteonecrosis. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- molestias y dolores en las articulaciones (especialmente en la cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

12


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Lamivudina

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de lamivudina o de otros medicamentos que esté tomando, o si es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.

Además de los efectos adversos listados a continuación para lamivudina, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- dolor de cabeza
- malestar (náuseas)
- vómitos
- diarrea
- dolor de estómago
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- sensación de malestar general
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- dificultad para conciliar el sueño (insomnio)
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- erupción cutánea
- pérdida de cabello (alopecia).


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

13


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (trombocitopenia)
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) o recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia)
- aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar
- dificultad al tragar o respirar
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- rotura del tejido muscular
- alteraciones hepáticas, tales como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso,
- inflamación (hepatitis).

Un efecto adverso raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- aumento de una enzima llamada amilasa.

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas:

- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)
- hormigueo o entumecimiento de los brazos, piernas, manos o pies.

Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (aplasia pura de glóbulos rojos).

Si sufre efectos adversos, informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

14

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini

IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como lamivudina, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (infecciones oportunistas). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de estas infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad en las manos y en los pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad; por favor, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando lamivudina informe a su médico inmediatamente. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Puede tener problemas con sus huesos

Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado frente al VIH pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis. Con esta enfermedad, parte del tejido óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

15


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® L PACK

- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cómo debe conservarse ZEVUVIR® L PACK?

Conserve **ZEVUVIR® L PACK** a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

16


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEUVIR® L PACK

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg.

Los comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg son biconvexos, lisos, recubiertos, de color amarillo claro, con la inscripción "DO" en una de sus caras.

Los comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg son anaranjados, oblongos, biconvexos, lisos, con grabado "LM" en una de sus caras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 58.930 y CERTIFICADO N° 47.107

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

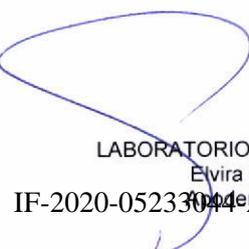
Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas."

"Fecha de revisión última....."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

17


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233044-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52800573 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:08:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:08:06 -03:00