



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-134756351-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-134756351-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A. representante de VIIV HEALTHCARE UK LTD solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOVATO / LAMIVUDINA – DOLUTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg - DOLUTEGRAVIR (como dolutegravir sódico 52,6 mg) 50 mg; aprobada por Certificado N° 59.232.

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 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 1°. – Autorízase a la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA SA representante de VIIV HEALTHCARE UK LTD propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DOVATO / LAMIVUDINA – DOLUTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg - DOLUTEGRAVIR (como dolutegravir sódico 52,6 mg) 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-16531598-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-16531701-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.232, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-134756351-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.03.06 21:01:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 21:01:42 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DOVATO DOLUTEGRAVIR 50 mg/LAMIVUDINA 300 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aún cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de cualquier efecto adverso no listado en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

Contenido del prospecto

1. Qué es DOVATO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar DOVATO
3. Cómo tomar DOVATO
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar DOVATO
6. Contenido del envase e información adicional
7. Leyendas finales

1. Qué es DOVATO y para qué se utiliza

DOVATO es un medicamento que contiene dos principios activos usados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): dolutegravir y lamivudina. Dolutegravir pertenece al grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa* (INIs) y lamivudina pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido* (INRTs).

DOVATO se usa para tratar la infección por el VIH en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad que pesan al menos 40 kg.

DOVATO no cura la infección por el VIH; mantiene la cantidad de virus en su cuerpo en un nivel bajo. Esto ayuda a mantener el número de células CD4 en su sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

No todas las personas responden al tratamiento con DOVATO de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad de su tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de tomar DOVATO

No tome DOVATO:

- si usted es **alérgico** (*hipersensible*) a dolutegravir o lamivudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando un medicamento llamado **fampridina** (también conocido como dalfampridina; utilizado para tratar la esclerosis múltiple).

→ Si cree que algo de esto le aplica, **informe a su médico.**

Advertencias y precauciones

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Algunas personas que toman DOVATO u otros tratamientos combinados para el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos graves que otras. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si tiene una enfermedad hepática moderada o grave
 - si alguna vez ha tenido una enfermedad hepática, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar DOVATO sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
 - si tiene un problema de riñón.
- **Consulte a su médico antes de empezar a tomar DOVATO** si le aplica alguna de estas condiciones. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. Para más información ver sección 4.

Reacciones alérgicas

DOVATO contiene dolutegravir. Dolutegravir puede producir una reacción alérgica grave conocida como *reacción de hipersensibilidad*. Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté tomando DOVATO.

→ **Lea la información** “Reacciones Alérgicas” en la sección 4 de este prospecto.

Esté atento 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 DOVATO.

→ **Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos” en la sección 4** de este prospecto.

Niños

Este medicamento no está indicado en niños menores de 12 años de edad, porque no ha sido estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y DOVATO

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

No tome DOVATO con el siguiente medicamento:

- fampridina (también conocido como dalfampridina), utilizado para tratar la **esclerosis múltiple**.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de DOVATO o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. DOVATO 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 DOVATO, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (ver también sección 3, “Cómo tomar DOVATO”).
- suplementos o multivitamínicos que contienen calcio, hierro o magnesio. **Si toma DOVATO con comida**, puede tomar los suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio a la vez que DOVATO. **Si no toma DOVATO con comida, no puede tomar un suplemento o multivitamínico que contenga calcio, hierro o magnesio** durante las 6 horas antes de tomar DOVATO, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (ver también sección 3, “Cómo tomar DOVATO”).
- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la **infección por el VIH**

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

- medicamentos (generalmente líquidos) que contengan sorbitol y otros polialcoholes (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad
 - cladribina, para tratar la **leucemia** o la **esclerosis múltiple**
 - 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 hierbas para tratar la **depresión**.
- **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir ajustar su dosis o que usted necesite 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 DOVATO.

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

Si existe la posibilidad de que quede embarazada mientras está tomando DOVATO:

→ **Consulte a su médico** y discuta si existe la necesidad de utilizar un método anticonceptivo, como preservativos o anticonceptivos orales.

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 DOVATO sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su hijo.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con DOVATO comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH amamenten, ya que la infección por el VIH puede ser transmitida al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los ingredientes de DOVATO también pueden pasar a la leche materna.

Si usted está amamantando o está pensando en amamantar, **debe consultar a su médico lo antes posible**.

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con DOVATO comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Conducción y uso de máquinas

DOVATO puede hacer que usted se sienta mareado y puede tener otros efectos adversos que reduzcan su atención.

→ No conduzca ni maneje maquinaria, a menos que esté seguro de que no esté afectado.

3. Cómo tomar DOVATO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

- La dosis recomendada de DOVATO es **un comprimido una vez al día**.

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Trague el comprimido con un poco de líquido. DOVATO se puede tomar con o sin alimentos.

Uso en adolescentes

Los adolescentes de entre 12 y 17 años de edad y que pesen por lo menos 40 kg pueden tomar la dosis de adultos de un comprimido una vez al día.

Medicamentos antiácidos

Los antiácidos para tratar la indigestión y el ardor de estómago pueden hacer que DOVATO no sea absorbido por su cuerpo y hacerlo menos efectivo.

No tome un antiácido durante las 6 horas antes de tomar DOVATO, o por lo menos 2 horas después de haberlo tomado.

Usted puede tomar otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, al mismo tiempo que DOVATO.

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

Suplementos o multivitamínicos que contienen calcio, hierro o magnesio

Los suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio pueden hacer que DOVATO no sea absorbido en su cuerpo y hacerlo menos efectivo.

Si toma DOVATO con comida, puede tomar los suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio al mismo tiempo que DOVATO. Si no toma DOVATO con comida, no puede tomar un suplemento o multivitamínico que contenga calcio, hierro o magnesio durante las 6 horas antes de tomar DOVATO, o por lo menos 2 horas después de haberlo tomado.

→ Consulte a su médico para que le aconseje sobre cómo tomar suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio con DOVATO.

Si toma más DOVATO del que debe

Si excede el número de comprimidos de DOVATO, **contacte con su médico o farmacéutico para que le aconseje**. Si es posible, muéstreles la caja de DOVATO.

Si olvidó tomar DOVATO

Si olvida una dosis, 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 habitual.

→ **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con DOVATO sin recomendación de su médico

Tome DOVATO hasta que su médico se lo indique. No deje de tomarlo a menos que su médico se lo aconseje. La interrupción del tratamiento con DOVATO puede afectar a su salud y al funcionamiento futuro del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran, **por lo que es muy importante que le informe a su médico cualquier cambio en su estado de salud**.

Reacciones alérgicas

DOVATO contiene dolutegravir. Dolutegravir puede producir una reacción alérgica grave conocida como *reacción de hipersensibilidad*. Esta es una reacción poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) en personas que toman dolutegravir. Si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- erupción cutánea
- una temperatura alta (*fiebre*)
- falta de energía (*cansancio*)
- hinchazón, a veces de la cara o la boca (*angioedema*), que causa 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 DOVATO.

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:

- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- erupción cutánea
- picor (*prurito*)
- vómitos
- dolor o molestias en el estómago (*abdominal*)
- aumento de peso
- gases (*flatulencia*)
- mareo
- somnolencia
- dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- sueños anormales
- falta de energía (*cansancio*)
- pérdida de cabello
- ansiedad
- dolor articular
- dolor muscular

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

- aumento en el nivel de las enzimas del hígado (*aminotransferasas*)
- 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 (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)
- pensamientos suicidas (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)
- crisis de angustia.

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

- una disminución de las células involucradas en la coagulación sanguínea (*trombocitopenia*)
- un recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*).

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)
- hinchazón, a veces de la cara o la boca (*angioedema*), causando dificultad para respirar
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- rotura del tejido muscular
- suicidio (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental).

→ **Informe a su médico de inmediato** si experimenta algún problema de salud mental (consulte también otros problemas de salud mental que aparecen más arriba).

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

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

- aumento de bilirrubina (prueba de función del hígado)
- aumento de una enzima llamada *amilasa*.

Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000** personas:

- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)
- entumecimiento, sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- sensación de debilidad en las extremidades

Los efectos adversos muy raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

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

Otros posibles efectos adversos

Las personas que toman un tratamiento combinado para el VIH pueden tener otros efectos adversos.

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

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

- palpitaciones (latido cardíaco rápido o irregular) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)
- debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo

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

→ **Informe a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes a 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

Si nota alguno de estos síntomas:

→ **Informe a su médico.**

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Efectos en el peso, los lípidos y la glucosa en sangre:

Durante el tratamiento para el VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de lípidos y glucosa en la sangre. Esto está parcialmente relacionado con la recuperación de la salud y el estilo de vida, y a veces está relacionado con los medicamentos para tratar el VIH. Su médico evaluará estos cambios.

Informe de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos no listados en este prospecto.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Como conservar DOVATO

Conservar a temperatura inferior a los 30 °C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de DOVATO

- Los principios activos son dolutegravir y lamivudina. Cada comprimido contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, estearato de magnesio, manitol (E421), povidona (K29/32), estearil fumarato de sodio, hipromelosa (E464), macrogol, dióxido de titanio (E171)
- Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Envase por 30 comprimidos recubiertos.

LIBRE DE GLUTEN

7. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de DOVATO, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede tomar DOVATO hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome DOVATO luego de la fecha de vencimiento.

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 DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59232.
Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

Establecimiento elaborador a granel: GlaxoSmithKline LLC, 1011 North Arendell Avenue, Zebulon 27597, North Carolina, Estados Unidos.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Av. Extremadura, 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España.

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.** - Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina. Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752.

SmPC EMEA/H/C/004909 – WS2334
Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



DEL CAMPO Clarisa
CUIL 27185418966

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Página 8 de 8

Página 34 de 34

Página 34 de 34



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-134756351 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.13 16:59:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.13 16:59:03 -03:00

DOVATO
DOLUTEGRAVIR 50 mg/LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos
Administración oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Española

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de DOVATO contiene: Dolutegravir sódico 52,6 mg (equivalente a 50 mg de Dolutegravir); Lamivudina 300,0 mg; Celulosa microcristalina 337,5 mg; Glicolato de almidón sódico 39,0 mg; Estearato de magnesio 4,5 mg; Manitol 145,4 mg; Povidona K29/32 15,0 mg; Estearil fumarato de sodio 6,0 mg; Hipromelosa 11,3 mg; Macrogol 1,3 mg; Dióxido de titanio 5,4 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antivirales para uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones. (Código ATC: J05AR25).

INDICACIONES

DOVATO está indicado en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad y que pesen al menos 40 kg, sin resistencia conocida o sospechada a los inhibidores de la integrasa, o a la lamivudina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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.

Lamivudina, a través de su metabolito activo 5'-trifosfato (TP) (un análogo de la citidina), inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y VIH-2 mediante la introducción de la forma monofosfato en la cadena de ADN viral, dando como resultado la terminación de la cadena. Lamivudina trifosfato muestra considerablemente menos afinidad por las ADN polimerasas de la célula huésped.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

Dolutegravir y lamivudina han demostrado inhibir la replicación de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH en diversos tipos celulares, incluidas líneas de células T transformadas, líneas derivadas de monocitos/macrófagos y cultivos primarios de células monocelulares de sangre periférica activadas (PBMCs, del inglés *peripheral blood mononuclear cells*) y monocitos/macrófagos. La concentración de sustancia activa necesaria para inhibir la replicación viral en un 50% (CI₅₀-concentración inhibitoria media máxima) varió en función del virus y del tipo de célula huésped.

El CI₅₀ para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 osciló de 0,7-2 nM. Se observaron CI₅₀ similares para aislados clínicos sin diferencias significativas 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).

La mediana o media de los valores de CI₅₀ para lamivudina frente a cepas de laboratorio de VIH-1 osciló entre 0,007 y 2,3 µM. La CI₅₀ media frente a cepas de laboratorio de VIH-2 (LAV2 y EHO) osciló entre 0,16 y 0,51 µM para lamivudina. Los valores de CI₅₀ de lamivudina frente a diferentes subtipos de VIH-1 (A-G) oscilaron entre 0,001 y 0,170 µM, frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 µM y frente a aislados de VIH-2 entre 0,002 y 0,120 µM en células monocelulares de sangre periférica.

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Aislados de VIH-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; y subtipo C o CRF_AC, n=13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia resultaron sensibles a lamivudina (Variaciones CI_{50} <3,0 veces). Aislados del Grupo O de pacientes no tratados previamente con antivirales, analizados frente a lamivudina resultaron muy sensibles.

Efecto en el suero humano

En el 100% del suero humano, la variación media de la actividad de dolutegravir fue de 75 veces, resultando en una CI_{90} ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo terapéutico y muestra baja unión a proteínas plasmáticas (menos del 36%).

Resistencia

DOVATO está indicado en ausencia de resistencia documentada o sospechas de resistencia a los inhibidores de la integrasa y a lamivudina (ver sección **INDICACIONES**). Para información sobre la resistencia *in vitro* y resistencia cruzada a otros agentes de los inhibidores de la integrasa y clase INRT, por favor consulte la información de dolutegravir y lamivudina.

No se observaron resistencias emergentes a inhibidores de la integrasa o INRT en ninguno de los doce sujetos en el grupo de dolutegravir más lamivudina o los nueve sujetos en el grupo de dolutegravir más tenofovir disoproxilo/emtricitabina CDU (comprimido de dosis única), que cumplieron el criterio de retirada virológica confirmada en la semana 144 en los estudios GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543).

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INRT en Fase IIb y Fase III, no se observó el desarrollo de resistencias a inhibidores de la integrasa o INRT (n=1.118 seguimiento de 48-96 semanas).

Efectos en el electrocardiograma

No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc con dolutegravir, con dosis aproximadamente tres veces superiores a la dosis clínica. No se llevó a cabo un estudio parecido con lamivudina.

Eficacia clínica y seguridad

Sujetos no tratados previamente con tratamiento antirretroviral

La eficacia de DOVATO está avalada por los resultados de dos estudios idénticos de 148 semanas, de Fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos, de no inferioridad y controlados GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543). Un total de 1.433 sujetos adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo recibieron tratamiento en los estudios. Se reclutaron sujetos con ARN del VIH-1 plasmático de 1.000 c/ml a ≤ 500.000 c/ml. Se aleatorizaron a un régimen de dos fármacos de dolutegravir 50 mg más lamivudina 300 mg una vez al día o dolutegravir 50 mg más tenofovir disoproxilo/emtricitabina 245/200 mg una vez al día. La variable principal de eficacia para cada estudio GEMINI fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático <50 copias/ml a la Semana 48 (algoritmo Snapshot para la población ITT-E). La fase doble ciego continuó hasta la semana 96, seguida de una fase abierta hasta la semana 148.

En el nivel basal, en el análisis agrupado, la mediana de edad de los sujetos fue de 33 años, el 15% eran mujeres, el 69% eran caucásicos, el 9% tenían categoría 3 del CDC (SIDA), el 20% tenía >100.000 copias/ml de ARN del VIH-1 y el 8% tenía un recuento de células CD4+ menor a 200 células por mm^3 ; estas características fueron similares entre ambos estudios y brazos de tratamiento.

A la semana 48, dolutegravir más lamivudina fue no inferior a dolutegravir más tenofovir disoproxilo/emtricitabina CDU en los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2, observándose también la no inferioridad en el análisis agrupado, ver Tabla 1.

Tabla 1 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado a la Semana 48 (algoritmo Snapshot)

	GEMINI-1 y GEMINI-2 Datos agrupados *	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
ARN del VIH-1 <50 copias/ml	91%	93%
Diferencia de tratamiento † (Intervalos de confianza 95%)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Sin respuesta virológica	3%	2%
Causas		
Datos en la ventana ≥50 copias/ml	1%	<1%
Discontinuación por falta de eficacia	<1%	<1%
Discontinuación por otros motivos y ≥50 copias/ml	<1%	<1%
Cambio de TAR	<1%	<1%
Sin datos virológicos en la ventana en la Semana 48	6%	5%
Causas		
Estudio discontinuado por reacción adversa o muerte	1%	2%
Estudio discontinuado por otros motivos	4%	3%
Sin datos en la ventana pero continua en el estudio	<1%	0%
ARN del VIH-1 <50 copias/ml en base a co-variables		
	n/N (%)	n/N (%)
Carga viral plasmática basal (copias/ml)		
≤100.000	526/576 (91%)	531/564 (94%)
>100.000	129/140 (92%)	138/153 (90%)
CD4+ basales (células/mm³)		
≤200	50/63 (79%)	51/55 (93%)
>200	605/653 (93%)	618/662 (93%)
Subtipos de VIH-1		
B	424/467 (91%)	452/488 (93%)
A	84/86 (98%)	74/78 (95%)
Otro	147/163 (90%)	143/151 (95%)
Género		
Masculino	555/603 (92%)	580/619 (94%)
Femenino	100/113 (88%)	89/98 (91%)
Raza		
Caucásica	451/484 (93%)	473/499 (95%)
Afroamericana/Origen africano/Otros	204/232 (88%)	196/218 (90%)

* Los resultados del análisis agrupado están en línea con los de los estudios individuales, para los que la variable principal (diferencia en la proporción ARN del VIH-1 plasmático <50 copias/ml en la Semana 48 basado en el algoritmo Snapshot para dolutegravir más lamivudina versus dolutegravir más tenofovir disoproxil/emtricitabina CDU) fue alcanzada. La diferencia ajustada fue -2,6 (IC 95%: -6,7; 1,5) para GEMINI-1 y -0,7 (IC 95%: -4,3; 2,9) para GEMINI-2 con un margen preespecificado de no inferioridad del 10%.

† Basado en el análisis estratificado Cochrane-Mantel-Haensezel ajustando por los factores de estratificación basal: ARN del VIH-1 plasmático (≤100.000 c/ml vs. >100.000 c/ml) y recuento de células CD4+ (≤200 células/mm³ vs. >200 células/mm³). Análisis agrupado también estratificado por estudio, usando un margen de no inferioridad del 10%.

N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento

A las 96 semanas y a las 144 semanas en los estudios GEMINI, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia de tratamiento ajustada de la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 <50 copias/ml (Snapshot) fue superior al margen de no inferioridad de -10%, tanto para los estudios individuales como para el análisis agrupado, ver Tabla 2.

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Tabla 2 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de GEMINI a las semanas 96 y 144 (algoritmo Snapshot)

	Datos agrupados* GEMINI-1 y GEMINI-2			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Semana 96		Semana 144	
ARN del VIH-1 <50 copias/ml	86%	90%	82%	84%
Diferencia de tratamiento † (Intervalos de confianza 95%)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Sin respuesta virológica	3%	2%	3%	3%
Causas				
Datos en la ventana, ≥50 copias/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Discontinuado, falta de eficacia	1%	<1%	1%	<1%
Discontinuado, otros motivos, ≥50 copias/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Cambio de TAR	<1%	<1%	<1%	<1%
Sin datos virológicos en la ventana Semana 96/Semana 144	11%	9%	15%	14%
Causas				
Estudio discontinuado por reacción adversa o muerte	3%	3%	4%	4%
Estudio discontinuado por otros motivos	8%	5%	11%	9%
Pérdida de seguimiento	3%	1%	3%	3%
Retirada del consentimiento	3%	2%	4%	3%
Desviaciones del protocolo	1%	1%	2%	1%
Decisión médica	1%	<1%	2%	1%
Sin datos en la ventana, pero continúa en el estudio	0%	<1%	<1%	<1%

* Los resultados del análisis agrupado están en línea con los de los estudios individuales.

† Basado en el análisis estratificado de Cochrane-Mantel-Haensezel ajustando los siguientes factores de estratificación basal: ARN del VIH-1 plasmático (≤ 100.000 c/ml vs. > 100.000 c/ml) y recuento de células CD4+ (≤ 200 células/mm³ vs. > 200 células/mm³). El análisis agrupado también se estratificó por estudio, usando un margen de no inferioridad del 10%.

N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento.

El aumento medio en los recuentos de células-T CD4+ hasta la semana 144 fue de 302 células/mm³ en la rama de dolutegravir más lamivudina y de 300 células/mm³ en la rama de dolutegravir más tenofovir/emtricitabina.

Sujetos virológicamente suprimidos

La eficacia de dolutegravir/lamivudina en pacientes adultos suprimidos virológicamente está respaldada por datos de un estudio aleatorizado, abierto, (TANGO [204862]). Un total de 741 sujetos infectados con VIH-1, sin ninguna evidencia de resistencia a las familias inhibidores de la transcriptasa inversa (INRT) o inhibidores de la integrasa (INI) y que estaban suprimidos con un régimen estable basado en tenofovir alafenamida (RBT) recibieron tratamiento durante el estudio. Los sujetos se asignaron al azar en una proporción de 1:1 para recibir dolutegravir/lamivudina CDU o continuar con RBT durante un máximo de 200 semanas. La aleatorización se estratificó según la clase del agente principal de base (inhibidor de la proteasa [IP], INI o inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido [ITINN]). La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/ml (sin respuesta virológica) según la categoría de Snapshot de la FDA en la Semana 48 (ajustada por factor de estratificación en la aleatorización).

En el estado basal, la mediana de edad de los sujetos en el estudio era de 39 años, el 8% eran mujeres y el 21% no caucásicos, el 5% pertenecían a la Categoría C del CDC (SIDA) y el 98% tenían un recuento basal de células CD4+ ≥ 200 células/mm³; estas características fueron similares entre las ramas de tratamiento. Los sujetos habían estado en tratamiento antirretroviral durante aproximadamente una mediana de 3 años antes del Día 1. Alrededor del 80% tenían prescrito un RBT con INI (principalmente elvitegravir/c) en el estado basal.

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

En el análisis primario a la semana 48, dolutegravir/lamivudina resultó no inferior al RBT, experimentando <1% de los sujetos fracaso virológico (ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml) en ambas ramas (Tabla 3).

Tabla 3 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de TANGO a la Semana 48 (algoritmo Snapshot)

	DTG/3TC N=369	RBT N=372
ARN VIH-1 <50 copias/ml*	93%	93%
Sin respuesta virológica (≥ 50 copias/ml)**	<1%	<1%
Diferencia de tratamiento[†] (Intervalos de confianza 95%)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
Causas de la no respuesta virológica:		
Datos en ventana y ≥ 50 copias/ml	0%	0%
Discontinuación por falta de eficacia	0%	<1%
Discontinuación por otros motivos y ≥ 50 copias/ml	<1%	0%
Cambio de TAR	0%	0%
Sin datos virológicos en la ventana a la Semana 48	7%	6%
Causas		
Discontinuación por evento adverso o muerte	3%	<1%
Discontinuación por otros motivos	3%	6%
Sin datos en la ventana pero continúan en el estudio	0%	<1%

* Basado en un margen de no inferioridad del 8%, DTG/3TC es no inferior al RBT en la Semana 48 en el análisis secundario (proporción de sujetos que logran ARN del VIH-1 plasmático <50 copias/ml).

** Basado en un margen de no inferioridad del 4%, DTG/3TC es no inferior al RBT en la Semana 48 en el análisis primario (proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/ml).

† Basado en el análisis estratificado por CMH que ajusta la clase del tercer agente de base (IP, ITINN, INI). N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento; RBT=régimen basado en tenofovir alafenamida.

Los resultados del tratamiento entre las ramas del estudio en la semana 48 resultaron similares en todo el factor de estratificación, clase del tercer agente de base y en todos los subgrupos por edad, género, raza, recuento de células CD4+ basales, categoría del CDC de la enfermedad del VIH y países. La mediana del cambio desde el inicio en el recuento de CD4+ en la Semana 48 fue de 22,5 células por mm³ en sujetos que cambiaron a dolutegravir/lamivudina y 11,0 células por mm³ en sujetos que permanecieron en RBT.

A las 96 semanas en el estudio TANGO, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml (Snapshot) fue de 0,3% y 1,1% en los grupos de dolutegravir/lamivudina y RBT, respectivamente. Basado en un margen de no inferioridad del 4%, dolutegravir/lamivudina permaneció no inferior al RBT, ya que el límite superior del IC 95% para la diferencia de tratamiento ajustada (-2,0%; 0,4%) fue inferior al 4% para la población ITT-E.

El cambio medio con respecto a los recuentos de células T CD4+ basales en la semana 96 fue de 61 células/mm³ en la rama de dolutegravir/lamivudina y de 45 células/mm³ en la rama RBT.

A las 144 semanas, la proporción de sujetos con ARN VIH-1 ≥ 50 copias/ml (Snapshot) fue del 0,3% y del 1,3% en los grupos de dolutegravir/lamivudina y RBT, respectivamente. Basado en un margen de no inferioridad del 4%, dolutegravir/lamivudina se mantuvo no inferior al RBT, ya que el límite superior del IC 95% para la diferencia de tratamiento ajustada (-2,4%; 0,2%) fue inferior al 4% para la población ITT-E.

El cambio de la mediana con respecto al recuento de células T CD4+ basales en la semana 144 fue de 36 células/mm³ en el grupo de dolutegravir/lamivudina y de 35 células/mm³ en el grupo de RBT.

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Población pediátrica

La eficacia de DOVATO, o la combinación doble de dolutegravir más lamivudina (como monofármacos) no se ha estudiado en niños o adolescentes.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con DOVATO en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento para la infección por el VIH.

Propiedades farmacocinéticas

Al comparar DOVATO con 50 mg de dolutegravir coadministrado con 300 mg de lamivudina se alcanzó la bioequivalencia de dolutegravir respecto a la C_{max} , cuando se administra en ayunas. El AUC_{0-t} de dolutegravir fue un 16% más alta para DOVATO que para dolutegravir 50 mg coadministrado con lamivudina 300 mg. Este incremento no se considera clínicamente significativo. Al comparar DOVATO con 300 mg de lamivudina coadministrado con 50 mg de dolutegravir se alcanzó la bioequivalencia de lamivudina respecto al AUC, cuando se administraron en ayunas. La C_{max} de lamivudina para DOVATO fue un 32% mayor que lamivudina 300 mg coadministrada con dolutegravir 50 mg. La mayor C_{max} de lamivudina no se considera clínicamente significativa.

Absorción

Dolutegravir y lamivudina se absorben rápidamente tras la administración oral. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir. La biodisponibilidad absoluta de lamivudina por vía oral en adultos es de aproximadamente entre 80-85%. Para DOVATO, la mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) es 2,5 horas para dolutegravir y 1,0 hora para lamivudina, cuando se administra en ayunas.

La exposición a dolutegravir fue generalmente parecida entre sujetos sanos y sujetos infectados por el VIH-1. Tras la administración de dolutegravir 50 mg una vez al día a adultos infectados por el VIH-1, los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario (media geométrica [%CV]) basados en los análisis farmacocinéticos poblacionales fueron $AUC_{(0-24)}=53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{max}=3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ y $C_{min}=1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Tras la administración oral de múltiples dosis de lamivudina 300 mg una vez al día durante siete días, la C_{max} media (CV) en estado estacionario es 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) y la media (CV) de $AUC_{(0-24)}$ es 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

La administración de un solo comprimido de DOVATO junto con una comida con un alto contenido en grasa incrementó el $AUC_{(0-\infty)}$ y C_{max} de dolutegravir en un 33% y 21%, respectivamente, y disminuyó la C_{max} de lamivudina en un 30% respecto a la administración en ayunas. El $AUC_{(0-\infty)}$ de lamivudina no se vio afectada por una comida con alto contenido en grasa. Estas variaciones no son clínicamente significativas. DOVATO puede ser administrado con o sin comida.

Distribución

El volumen aparente de distribución de dolutegravir (V_d/F) es de 17-20 l. Estudios con lamivudina intravenosa mostraron que la media del volumen aparente de distribución es de 1,3 l/kg. Basado en datos *in vitro*, dolutegravir presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (>99%). La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La tasa de 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 sanguíneos. 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. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo terapéutico y muestra unión limitada a proteínas plasmáticas *in vitro* (<16% - 36% a albúmina sérica). Dolutegravir y lamivudina están presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos sin tratamiento previo 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 CI_{50}). La tasa media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente del 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el LCR de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

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

Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A (9,7% del total de la dosis administrada en un estudio de equilibrio de masas en humanos). 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 glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto originario 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 la dosis total), metabolito 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).

El metabolismo de lamivudina es una ruta menor de eliminación. El clearance de lamivudina tiene lugar predominantemente por excreción renal de lamivudina inalterada. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10 %).

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, UGT1A1 o UGT2B7, o los transportadores P-gp, BCRP, BSEP, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 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 (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

In vitro, dolutegravir no fue un sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT 1 en humanos.

In vitro, lamivudina no inhibió o indujo enzimas del CYP (como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demostró ninguna o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que lamivudina afecte a las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Lamivudina no se metabolizó de manera significativa por enzimas CYP.

Eliminación

Dolutegravir tiene una semivida terminal de ~14 horas. En base al análisis farmacocinético poblacional, el clearance oral aparente (CL/F) es aproximadamente 1 l/h en pacientes infectados por el VIH.

La semivida de eliminación observada de lamivudina es de 18 a 19 horas. Para pacientes que reciben 300 mg de lamivudina una vez al día, la semivida terminal intracelular de lamivudina-TP fue de 16 a 19 horas. El clearance sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un clearance predominantemente renal (>70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico. Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Los pacientes con clearance de creatinina <30 ml/min requieren una reducción de dosis (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

En un estudio aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con dolutegravir en monoterapia (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 \log_{10} en el día 11 para una dosis de

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días tras la última dosis en el grupo de 50 mg.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (12 a 17 años de edad) infectados por el VIH-1 y pretratados con antirretrovirales mostró que una dosis diaria de dolutegravir 50 mg da lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día.

Los datos disponibles en adolescentes que reciben una dosis diaria de 300 mg de lamivudina son limitados. Los parámetros farmacocinéticos son comparables a los notificados en adultos.

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 y lamivudina en sujetos de >65 años de edad son limitados.

Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos de manera independiente para dolutegravir y lamivudina.

El clearance 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). No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los sujetos con insuficiencia renal grave (CLCr <30 ml/min) y los sujetos sanos emparejados. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

Se ha observado que en estudios con lamivudina las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con insuficiencia renal, debido al descenso del clearance.

En base a los datos de lamivudina, no se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con un clearance de creatinina <30 ml/min.

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos de manera independiente para dolutegravir y lamivudina.

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 de 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.

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave muestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada significativamente por la disfunción hepática.

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas que metabolizan 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 clearance 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

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos clínicos donde se administró dolutegravir o lamivudina a adultos en combinación con otros antirretrovirales no

mostraron ningún efecto clínicamente relevante del género sobre la exposición a dolutegravir o lamivudina. No hay evidencia de que sea necesario un ajuste de dosis de dolutegravir o lamivudina según los efectos del género en los parámetros PK.

Raza

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos clínicos donde dolutegravir se administró a adultos en combinación con otros antirretrovirales no mostraron 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). No hay evidencia de que sea necesario un ajuste de dosis de dolutegravir o lamivudina en base a los efectos de la raza en los parámetros PK.

Coinfección por Hepatitis B o C

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección por el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos con coinfección por hepatitis B son limitados (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

DOVATO debe ser prescrito por médicos con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Posología

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años con un peso de al menos 40 kg)

La dosis recomendada de DOVATO en adultos y adolescentes es un comprimido de 50 mg/300 mg una vez al día.

Ajuste de dosis

Se encuentra disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco cuando se requiera un ajuste de dosis debido a la interacción entre fármacos (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, ver secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** e **Interacciones medicamentosas**). En estos casos el médico debe consultar la información individual del producto para dolutegravir.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de DOVATO, debe tomar DOVATO 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 de edad avanzada

Los datos disponibles del uso de DOVATO en pacientes de 65 años de edad y mayores son limitados. No es necesario un ajuste de dosis (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia renal

DOVATO no está recomendado para su uso en pacientes con un clearance de creatinina <30 ml/min (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**). No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, la exposición a lamivudina aumenta significativamente en pacientes con un clearance de creatinina <50 ml/min (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia hepática

El ajuste de dosis no es necesario en paciente con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C); por lo que DOVATO debe ser utilizado con precaución en estos pacientes (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DOVATO en niños menores de 12 años de edad o que pesen menos de 40 kg. No hay datos disponibles.

Modo de administración

Vía oral.

DOVATO se puede tomar con o sin alimentos (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**.

La coadministración con medicamentos de estrecho margen terapéutico, que son sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina; ver sección **Interacciones medicamentosas**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, y se caracterizaron por erupción cutánea, 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 cutánea 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 DOVATO y el resto de los medicamentos sospechosos. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. La demora en el cese del tratamiento con DOVATO u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.

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 y el peso, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a las pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Enfermedad hepática

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de que esté siendo tratado con tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B o C, por favor consulte también la información relevante del producto.

DOVATO contiene lamivudina, que es activo frente a la hepatitis B. Dolutegravir no tiene esta actividad. La monoterapia con lamivudina no se considera generalmente un tratamiento adecuado para la hepatitis B, ya que el riesgo de desarrollar resistencias a la hepatitis B es alto. Si DOVATO se usa en pacientes coinfectados con hepatitis B, generalmente es necesario el uso de un antiviral adicional. Consulte las guías de tratamiento.

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

En pacientes con una disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías en la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser monitoreados de acuerdo a la práctica estándar. Si hay indicios de

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

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 (TARV), 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 TARV. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: *retinitis por citomegalovirus*, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo referida como PCP). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de los parámetros bioquímicos hepáticos, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar los parámetros bioquímicos hepáticos en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C (ver "Enfermedad hepática" anteriormente en esta sección y también ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH-negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido; éstos concernieron de forma predominante al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron 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 nucleósido y nucleótido, que presenten resultados clínicos graves de etiología desconocida, especialmente resultados neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

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

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir, lamivudina 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.

Administración en sujetos con insuficiencia renal moderada

Los pacientes con un clearance de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben DOVATO pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un clearance de creatinina ≥ 50 ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen DOVATO con los componentes individuales en pacientes con un clearance de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en <1% de los sujetos. Pueden ocurrir otros efectos adversos relacionados con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos).

Los pacientes con un clearance de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben DOVATO deben ser monitorizados para detectar efectos adversos relacionados con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su ficha técnica, lo cual no puede conseguirse con DOVATO. Se debe suspender la administración de DOVATO y se deben emplear los componentes individuales (monofármacos) para establecer la pauta de tratamiento.

Interacciones medicamentosas

La dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (ver **Interacciones medicamentosas**).

DOVATO no se debe administrar conjuntamente con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda tomar los antiácidos que contengan cationes polivalentes 2 horas después o 6 horas antes de tomar DOVATO (ver **Interacciones medicamentosas**).

Cuando se tome con alimentos, DOVATO se puede tomar junto con suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio. Si DOVATO es administrado en ayunas, es recomendable que los suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio se tomen 2 horas después o 6 horas antes de tomar DOVATO (ver **Interacciones medicamentosas**).

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 DOVATO con metformina (ver **Interacciones medicamentosas**).

La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto, es importante monitorear la función renal cuando se administre de forma concomitante con DOVATO. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina estadio 3a 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

No se recomienda la combinación de DOVATO con cladribina (ver **Interacciones medicamentosas**).

DOVATO no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir, lamivudina o emtricitabina excepto cuando sea necesario un ajuste de dosis de dolutegravir debido a interacciones medicamentosas (ver **Interacciones medicamentosas**).

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con DOVATO. DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, por lo que cualquier interacción identificada individualmente para estos, es aplicable a DOVATO. No se esperan interacciones clínicamente significativas entre dolutegravir y lamivudina.

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de dolutegravir y lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de DOVATO y otros medicamentos que inhiben UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o P-gp puede, por lo tanto, incrementar la concentración plasmática de dolutegravir. Los medicamentos que inducen estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir.

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos y suplementos que contengan cationes metálicos (ver Tabla 4).

Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina a través de la orina está mediada por el transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 y por transportadores de expulsión

de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Trimetoprima (un inhibidor de estos transportadores) ha demostrado capacidad para incrementar las concentraciones plasmáticas de lamivudina, aunque este aumento no fue clínicamente significativo (ver Tabla 4). Dolutegravir es un inhibidor de OCT2 y MATE1, sin embargo, las concentraciones de lamivudina fueron similares con o sin la administración concomitante de dolutegravir en el análisis de un estudio transversal, indicando que dolutegravir no tiene un efecto relevante en la exposición de lamivudina *in vivo*. Lamivudina es también un sustrato del transportador de captación hepático OCT1. Como la eliminación hepática juega un papel minoritario en el clearance de lamivudina, es improbable que las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de OCT1 tengan importancia clínica. Aunque lamivudina es sustrato de BCRP y P-gp *in vitro*, dada su alta biodisponibilidad absoluta (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**), es improbable que los inhibidores de estos transportadores de expulsión tengan un impacto clínicamente relevante en las concentraciones de lamivudina.

Efecto de dolutegravir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un 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 sustrato de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (para más información consulte la sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

In vitro, dolutegravir inhibe los transportadores renales OCT2 y MATE1. *In vivo*, se observó en los pacientes una disminución del 10-14% en el clearance de creatinina (fracción de secreción dependiente de OCT2 y del transportador MATE1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 y/o MATE1 (por ejemplo, fampridina [también conocido como dalfampridina], metformina) (ver Tabla 4 y sección **CONTRAINDICACIONES**).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales de recaptación de aniones orgánicos (OAT) 1 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.

In vitro, lamivudina actúa como inhibidor de OCT1 y OCT2; se desconocen las consecuencias clínicas.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y con medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 4.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre dolutegravir, lamivudina y la administración concomitante con medicamentos se incluyen en la Tabla 4 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C_{max}", la concentración al final del intervalo de dosificación "C_τ"). La tabla no debe considerarse exhaustiva, pero si representativa de las clases estudiadas.

Tabla 4: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Medicamentos antirretrovirales		
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido</i>		

<p>Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados /Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_τ ↓ 88%</p> <p>Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	<p>Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. Como DOVATO es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de DOVATO durante el tiempo que dure la coadministración con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).</p>
<p>Lopinavir+ritonavir+etravirina /Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_τ ↑ 28%</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔</p>	<p>No es necesario ajuste de dosis.</p>
<p>Darunavir+ritonavir+etravirina /Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_τ ↓ 36%</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔</p>	<p>No es necesario ajuste de dosis.</p>
<p>Efavirenz /Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_τ ↓ 75%</p> <p>Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	<p>La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. Como DOVATO es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de DOVATO, durante el tiempo que dure la coadministración con efavirenz (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).</p>

Nevirapina /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con nevirapina. Como DOVATO es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de DOVATO, durante el tiempo que dure la coadministración con nevirapina (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
Rilpivirina /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (INRTs)</i>		
Tenofovir disoproxilo Emtricitabina, didanosina, estavudina, tenofovir alafenamida, zidovudina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ Interacción no estudiada	No es necesario ajuste de dosis cuando DOVATO está combinado con tenofovir, didanosina, estavudina o zidovudina. No se recomienda el uso de DOVATO en combinación con medicamentos que contengan emtricitabina, ya que tanto lamivudina (en DOVATO) como emtricitabina son análogos de la citidina (por ejemplo: Riesgo de interacciones intracelulares, (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)).
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Atazanavir+ ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.

Tipranavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con tipranavir+ritonavir. Como DOVATO es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de DOVATO, durante el tiempo que dure la coadministración con tipranavir+ritonavir (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
Fosamprenavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero según los datos limitados de los estudios en Fase III, no se produjo una disminución de la eficacia. No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Daclatasvir /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Ledipasvir/sofosbuvir /Lamivudina (con abacavir)	Lamivudina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	No es necesario ajuste de dosis.

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Sofosbuvir/velpatasvir /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Ribavirina	Interacción no estudiada Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Productos antiinfecciosos		
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) /Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg dosis única)	Lamivudina: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador orgánico de cationes)	No es necesario ajuste de dosis.
Antimicobacterianos		
Rifampicina /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina. Como DOVATO es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de DOVATO, durante el tiempo que dure la coadministración con rifampicina (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
Rifabutina /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con estos inductores metabólicos. Como DOVATO es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de DOVATO, durante el tiempo que dure la coadministración con estos inductores metabólicos (existe

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

Fenobarbital /Dolutegravir	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 carbamazepina).	disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
Fenitoína /Dolutegravir		
Oxcarbazepina /Dolutegravir		
Antihistamínicos (antagonistas del receptor H2 de la histamina)		
Ranitidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Cimetidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Citotóxicos		
Cladribina /Lamivudina	Interacción no estudiada. <i>In vitro</i> lamivudina inhibe la fosforilación intracelular de cladribina lo que da lugar a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de cladribina en caso de combinación en el entorno clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y cladribina.	No se recomienda la administración concomitante de DOVATO con cladribina (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Misceláneos		
<i>Sorbitol</i>		
Solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudina	Dosis única de la solución oral de lamivudina 300 mg. Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evitar la coadministración crónica de DOVATO con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes con actividad osmótica o alcoholes monosacáridos (por ejemplo: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Si no se puede evitar la coadministración crónica considere una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1.
<i>Bloqueantes de canales de potasio</i>		
Fampridina (también conocido como dalfampridina) /Dolutegravir	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

		del transportador OCT2; no se ha estudiado la coadministración. La coadministración de fampridina con DOVATO está contraindicada (ver sección CONTRAINDICACIONES).
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan magnesio/aluminio /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en el tiempo respecto a la administración de DOVATO (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de calcio /Dolutegravir (administración en ayunas)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	- Cuando se toma con comida, DOVATO y los suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio se pueden tomar al mismo tiempo. - Si DOVATO se toma en ayunas, estos suplementos se deben tomar mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de DOVATO.
Suplementos de hierro /Dolutegravir (administración en ayunas)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Cuando dolutegravir se toma en ayunas junto con estos suplementos se observa una disminución de la exposición a dolutegravir. Cuando se toma con comida, los cambios en la exposición después de la ingesta junto con suplementos de calcio o hierro se modificaron por el efecto alimentario, lo que resultó en una exposición similar a la obtenida con dolutegravir administrado en ayunas.
Multivitamínicos (que contengan calcio, hierro y magnesio) /Dolutegravir (administración en ayunas)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		

Metformina /Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 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 DOVATO 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 DOVATO, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan /Dolutegravir	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 carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con hierba de San Juan. Como DOVATO es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de DOVATO, durante el tiempo que dure la coadministración con hierba de San Juan (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN) /Dolutegravir	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 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 coadministren con DOVATO.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos de la combinación de dolutegravir y lamivudina en animales.

Carcinogénesis y mutagénesis

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*. Lamivudina no fue mutagénico en los ensayos en bacterias, pero consistente con otros análogos de nucleósido, inhibe la replicación

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

del ADN celular en ensayos con mamíferos *in vitro* como el ensayo de linfoma en ratón. Los resultados de dos ensayos *in vivo* de micronúcleos en rata con lamivudina fueron negativos. Lamivudina no mostró ninguna actividad genotóxica en los estudios *in vivo*. El potencial carcinogénico de la combinación de dolutegravir y lamivudina no ha sido analizado. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en el ratón y rata. En los estudios por vía oral de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones, lamivudina no mostró potencial carcinogénico.

Estudios de toxicología reproductiva

En estudios de toxicología reproductiva en animales, se demostró que dolutegravir y lamivudina atraviesan la placenta.

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 (37,2 veces la exposición clínica humana de 50 mg basado en las AUC tras la administración de una dosis única en ayunas). La administración oral de dolutegravir en conejas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,55 veces la exposición clínica humana de 50 mg basado en las AUC tras la administración de una dosis única en ayunas). 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 (0,55 veces la exposición clínica humana de 50 mg basada en las AUC tras la administración de una dosis única en ayunas).

Los estudios realizados en animales mostraron que lamivudina no era teratogénica, pero hubo indicaciones de un aumento en las muertes embrionarias tempranas de conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. No se observó un efecto similar en ratas incluso con exposiciones sistémicas muy altas.

Estudios de fertilidad realizados en ratas, han mostrado que dolutegravir o lamivudina no tiene ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

Toxicidad a dosis repetidas

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad tras 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 28,5 y 1,1 veces la exposición clínica humana de 50 mg tras la administración de una dosis única en ayunas 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 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica total diaria de 50 mg.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil (MEEF) deben recibir asesoramiento sobre el potencial riesgo de que se produzcan defectos del tubo neural con dolutegravir (un componente de DOVATO, ver más abajo), incluyendo la consideración de medidas anticonceptivas efectivas.

Si una mujer planea quedar embarazada, se debe discutir con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con DOVATO.

Embarazo

La seguridad y eficacia del régimen dual no se ha estudiado durante el embarazo.

La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia realizado en Botswana, muestra un pequeño aumento de defectos del tubo neural; 7 casos de 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) de madres en regímenes de tratamiento que contienen dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con 21 casos de 19.361 partos (0,11%; IC 95% 0,07%, 0,17%) de mujeres expuestas a tratamientos sin dolutegravir en el momento de la concepción. 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 %). La mayoría de los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo embrionario tras la concepción (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual). Si se confirma un embarazo en el primer trimestre mientras está en tratamiento con DOVATO, se debe discutir con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con DOVATO frente a cambiar a otro régimen antirretroviral teniendo en cuenta la edad gestacional y el periodo crítico de desarrollo del defecto del tubo neural.

Los datos analizados del Registro de Embarazos con Antirretrovirales no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural.

En estudios de toxicología reproductiva con dolutegravir en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición a dolutegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo indican que no hay evidencia de un aumento del riesgo de toxicidad fetal/neonatal. DOVATO se puede utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.

Dolutegravir atraviesa la placenta en humanos. En mujeres embarazadas que conviven con el virus del VIH, la mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón umbilical fue aproximadamente 1,3 veces mayor en comparación con la concentración plasmática periférica de la madre.

No hay suficiente información sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos.

Una gran cantidad de datos del uso de lamivudina en mujeres embarazadas (más de 5.200 casos de uso en el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa.

Los estudios en animales mostraron que lamivudina puede inhibir la replicación del ADN celular (ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósido y nucleótido causan daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativos expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Lactancia

Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades (se ha observado una mediana del cociente de concentración de dolutegravir leche materna/plasma materno de 0,033). No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas por el VIH, se puede determinar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas por el 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 que conviven con el VIH no amamenten a sus bebés, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir o lamivudina en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir o lamivudina sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

La influencia de DOVATO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo y somnolencia 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 DOVATO.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea (3%), diarrea (2%), náuseas (2%) e insomnio (2%).

La reacción adversa más grave notificada con dolutegravir fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción cutánea y efectos hepáticos graves (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos y experiencia post-comercialización se incluyen en la Tabla 5 de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. 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 ($< 1/10.000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla 5: Resumen tabulado de las reacciones adversas de DOVATO basado en estudios clínicos y experiencia post-comercialización con DOVATO y sus componentes individuales

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Poco frecuentes:	neutropenia, anemia, trombocitopenia
Muy raras:	aplasia eritrocitaria pura
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
Poco frecuentes:	hipersensibilidad (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), síndrome de reconstitución inmune (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Muy raras:	acidosis láctica
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Frecuentes:	depresión, ansiedad, insomnio, sueños anormales
Poco frecuentes:	ideación suicida*, intento de suicidio*, crisis de angustia *especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica.
Raras:	suicidio consumado* *especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica.
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes:	cefalea
Frecuentes:	mareo, somnolencia

Muy raras:	neuropatía periférica, parestesia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes:	náusea, diarrea
Frecuentes:	vómitos, flatulencia, dolor o molestia abdominal
Raras:	pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	
Frecuentes:	aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
Poco frecuentes:	hepatitis
Raras:	fallo hepático agudo ¹ , incremento de bilirrubina ²
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes:	erupción, prurito, alopecia
Raras:	angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:</i>	
Frecuentes:	artralgia, trastornos musculares (incluido mialgia)
Raras:	rabdomiólisis
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Frecuente:	fatiga
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Frecuente:	aumento de creatinfosfoquinasa (CPK), aumento de peso
Raras:	aumento de la amilasa
<p>¹ Esta reacción adversa fue identificada a través de la vigilancia post-comercialización de dolutegravir en combinación con otros antirretrovirales. La categoría de frecuencia rara fue estimada en base a los informes post-comercialización.</p> <p>² En combinación con aumento de transaminasas.</p>	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Modificación del perfil bioquímico

Dolutegravir se ha asociado con aumentos en la creatinina sérica durante la primera semana de tratamiento cuando se ha administrado junto con otros medicamentos antirretrovirales. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento con dolutegravir más lamivudina y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. En el análisis agrupado de los estudios GEMINI se observó un cambio medio desde el momento basal de 10,3 µmol/l (rango: -36,3 µmol/l a 55,7 µmol/l) tras 48 semanas de tratamiento. Estos cambios están relacionados con el efecto inhibidor de dolutegravir en los transportadores de creatinina del túbulo renal. Los cambios no se consideran clínicamente relevantes y no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Coinfección por Hepatitis B o C

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

En los estudios de Fase III con dolutegravir como único medicamento, se permitió incluir pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior de normalidad (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados por 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, al comienzo del tratamiento con dolutegravir, aumentos en los parámetros hepáticos consistentes con un síndrome de reconstitución inmune, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos como enfermedad avanzada por el VIH o larga exposición al tratamiento antirretroviral combinado (TARV). Su frecuencia es desconocida (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARV), puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunes (como 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 (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Población pediátrica

No hay datos de estudios clínicos sobre los efectos de DOVATO en la población pediátrica. Los componentes individuales se han estudiado en adolescentes (12 a 17 años de edad).

En base a los limitados datos disponibles con los monofármacos de dolutegravir o lamivudina utilizados en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adolescentes (12 a 17 años de edad), no hubo otro tipo de reacciones adversas más allá de las observadas en la población adulta.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con dolutegravir o lamivudina, aparte de las mencionadas como reacciones adversas.

No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de DOVATO. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con monitorización apropiada, según sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no se ha estudiado. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

IF-2022-135406932-APN-DGA#ANMAT

PRESENTACIÓN

Envase por 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a los 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59232.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

LIBRE DE GLUTEN.

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representado por GSK Biopharma Argentina S.A.

Establecimiento elaborador a granel: GlaxoSmithKline LLC, 1011 North Arendell Avenue, Zebulon 27597, North Carolina, Estados Unidos.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Av. Extremadura, 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España.

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.** - Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina. Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752.

SmPC EMEA/H/C/004909 – WS2334

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-134756351 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.13 16:58:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.13 16:58:52 -03:00