



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-48473250- -APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-48473250- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA representante en Argentina de ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, solicita autorización de una nueva forma farmacéutica / concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES / DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SÓDICO 5,26 mg) 5 mg, para la especialidad medicinal denominada TIVICAY, Certificado N° 57.442.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que en orden 64 IF-2022-10833694-APN-DERM#ANMAT consta el informe de aceptación de modificación de PGR tramitado por EX-2021-54467546-APN-INAME#ANMAT y el informe de aceptación de solicitud de designación como producto de referencia tramitado por EX-2021-72799937-APN-INAME#ANMAT.

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA representante en Argentina de ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, la nueva forma farmacéutica / concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES / DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SÓDICO 5,26 mg) 5 mg, según los datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que consta en el documento GEDO N° IF-2022-29170080-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integrante de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 57.442 en los términos de la Disposición N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2022-18008562-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-18008231-APN-DERM#ANMAT; prospecto obrante en el documento IF-2022-18008731-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2022-18008939-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 3° inclusive en el Certificado N° 57.442, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica/concentración autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 6°.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica/concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7°- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente y Anexo. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-48473250- -APN-DGA#ANMAT

mb

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.04.04 09:17:40 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.04.04 09:17:42 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### TIVICAY DOLUTEGRAVIR 5 mg Comprimidos dispersables

Venta Bajo Receta Archivada

**Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar este medicamento (o su hijo, si es el paciente), porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted (o su hijo, si es el paciente). No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aún cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier evento adverso posible no listado en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4")

#### Contenido del prospecto

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

También se proporcionan Instrucciones de Uso.

#### 1. Qué es TIVICAY y para qué se utiliza

TIVICAY contiene dolutegravir como principio activo. Dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INIs)*.

TIVICAY se usa para tratar la **infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)** en adultos, adolescentes y niños de al menos 4 semanas de edad y mayores, que pesen al menos 3 kg.

TIVICAY no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en su cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. Como resultado, también aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulo blanco que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

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

TIVICAY siempre se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (*tratamiento combinado*). Para controlar su infección por el VIH y para evitar que su enfermedad empeore, debe seguir tomando todos sus medicamentos, a menos que su médico le haya indicado que deje de tomar alguno de ellos.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TIVICAY

##### No tome TIVICAY:

- si usted (o su hijo, si es el paciente) es alérgico a dolutegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (listados en la sección 6)
- si usted (o su hijo, si es el paciente) está tomando otro medicamento llamado fampridina (también conocido como dalfampridina; utilizado para tratar la esclerosis múltiple).  
→ Si cree que algo de esto le aplica (o a su hijo), consulte a su médico.

#### Advertencias y precauciones

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 1 de 7

Página 1 de 12

Página 41 de 52



#### 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 (o su hijo, si es el paciente) tomando TIVICAY.

→ **Lea la información en la sección 4 de este prospecto.**

#### Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

#### **Niños**

No le dé este medicamento a niños menores de 4 semanas de edad, que pesen menos de 3 kg o con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a TIVICAY. El uso de TIVICAY en niños menores de 4 semanas de edad, que pesen menos de 3 kg todavía no ha sido estudiado.

Los niños deben **asistir a las citas médicas programadas** (consulte "*Niños y adolescentes*" en la sección 3 para obtener más información).

#### **Otros medicamentos y TIVICAY**

Informe a su médico si está tomando (o su hijo, si es el paciente), ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

**No tome TIVICAY** con el siguiente medicamento:

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

Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de TIVICAY, o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. TIVICAY también puede afectar el funcionamiento de algunos otros medicamentos.

**Informe a su médico** si está tomando (o su hijo) 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 TIVICAY, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (ver también sección 3).
- suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos. **No tome un suplemento de calcio, suplemento de hierro o preparado multivitamínico** durante las 6 horas antes de tomar TIVICAY, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (ver también la sección 3).
- etravirina, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la **infección por el VIH**
- rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras **infecciones bacterianas**
- fenitoína y fenobarbital, para tratar la **epilepsia**
- oxcarbazepina y carbamazepina, para tratar la **epilepsia** o el **trastorno bipolar**
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de 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 TIVICAY.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 2 de 7

Página 2 de 12

Página 42 de 52



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

Si existe la posibilidad de quedar embarazada mientras recibe TIVICAY:

→ **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 TIVICAY sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con TIVICAY comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

### **Lactancia**

**Las mujeres infectadas por el VIH no deben amamantar**, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de TIVICAY pueden pasar a la leche materna.

Si usted está amamantando o está pensando en amamantar:

→ **Consulte a su médico inmediatamente.**

Se solicita a las mujeres que estén período de lactancia durante el tratamiento con TIVICAY comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

### **Conducción y uso de máquinas**

TIVICAY puede hacer que se sienta mareado y tener otros efectos adversos que reducen su atención.

→ No conduzca ni utilice maquinaria, a menos que esté seguro de que no le afecta.

**TIVICAY contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido**; esto es, esencialmente "exento de sodio".

### **3. Cómo tomar TIVICAY**

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

#### **Adultos**

- La dosis recomendada en adultos es de 30 mg (tomados como seis comprimidos dispersables de 5 mg) **una vez al día**
- Si además está tomando **otros medicamentos**, la dosis es de 30 mg (tomados como seis comprimidos dispersables de 5 mg) **dos veces al día**
- **Para el tratamiento del VIH resistente** a otros medicamentos similares a TIVICAY, la dosis recomendada es de 30 mg (tomados como seis comprimidos dispersables de 5 mg), **dos veces al día**.

Su médico decidirá cuál es la dosis correcta de TIVICAY para usted.

#### **Niños y adolescentes**

- **La dosis infantil** de TIVICAY se debe ajustar a medida que crecen o aumentan de peso.  
→ Por lo tanto, es importante que los niños **asistan a las citas médicas programadas**.
- Los niños y adolescentes que pesen por lo menos 20 kg pueden tomar la dosis de adultos de 30 mg, una vez al día o 15 mg dos veces al día. Su médico decidirá cómo se debe administrar TIVICAY.
- Para niños de al menos 4 semanas de edad y que pesen entre 3 y 20 kg, su médico decidirá la dosis correcta de TIVICAY, dependiendo del peso y la edad de su hijo.
- Si traga los comprimidos enteros con agua, los niños **no deben tragar más de un comprimido a la vez**, para reducir el riesgo de atragantamiento.
- TIVICAY **no debe** utilizarse en niños y adolescentes con **infección por el VIH resistente** a otros medicamentos similares a TIVICAY.

#### **Cómo tomar los comprimidos dispersables**

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 3 de 7

- Los comprimidos dispersables se pueden dispersar en agua o tragarse enteros con agua. Cuando se disperse, la cantidad de agua dependerá de la cantidad de comprimidos prescritos. Los comprimidos deben dispersarse completamente antes de tragarlos.

**Consulte las instrucciones de uso** con respecto a cómo dispersar y administrar los comprimidos utilizando el vaso dosificador y la jeringa oral que se proporcionan en este envase.

- **No mastique**, corte ni triture los comprimidos.
- TIVICAY se puede tomar **con o sin alimentos**. Cuando tome TIVICAY dos veces al día, su médico le puede aconsejar que lo tome con alimentos.

TIVICAY también está disponible en comprimidos recubiertos. Los comprimidos recubiertos y los comprimidos dispersables no son lo mismo, por lo tanto, no cambie entre comprimidos recubiertos y comprimidos dispersables sin antes consultar con su médico.

#### Medicamentos antiácidos

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

**No tome un antiácido** durante las 6 horas antes de tomar TIVICAY, o por lo menos 2 horas después de tomarlo. Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, pueden tomarse al mismo tiempo que TIVICAY.

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

#### Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos

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

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

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

#### **Si toma más TIVICAY del que debe**

Si usted (o su hijo) excede el número de comprimidos de TIVICAY, **contacte a su médico o farmacéutico para que le asesore**. Si es posible, muéstreles la caja de TIVICAY.

#### **Si olvidó tomar TIVICAY**

Si usted (o su hijo) 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 TIVICAY sin el consejo de su médico.**

Tome TIVICAY hasta que su médico se lo indique. No deje de tomarlo a menos que su médico se lo aconseje.

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

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Reacciones alérgicas**

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

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

→ **Acuda a un médico inmediatamente**. Su médico puede decidir realizar pruebas hepáticas, de riñón o sanguíneas y puede que le indique que deje de tomar TIVICAY.

#### **Efectos adversos muy frecuentes**

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



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

- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas.

#### **Efectos adversos frecuentes**

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas**:

- erupción cutánea
- picor (*prurito*)
- vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- molestias en el estómago (*abdomen*)
- insomnio
- mareo
- sueños anormales
- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- ansiedad
- falta de energía (*fatiga*)
- gases (*flatulencia*)
- aumento en el nivel de las enzimas del hígado
- aumento en el nivel de las enzimas producidas en los músculos (*creatinfosfoquinasa*).

#### **Efectos adversos poco frecuentes**

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas**:

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

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

#### **Efectos adversos raros**

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas**:

- insuficiencia del hígado (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y la parte blanca de los ojos u orina inusualmente oscura)
- aumento de la bilirrubina (una prueba de función del hígado) en su sangre.

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

**Si usted (o su hijo) tiene cualquier síntoma de infección e inflamación** o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 5 de 7

→ **Consulte 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.**

#### **Efectos en el peso, los lípidos en sangre y efectos de 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 sangre. Esto está parcialmente relacionado con la recuperación de la salud y el estilo de vida, y en el caso de los lípidos en sangre, a veces con los medicamentos para tratar el VIH. Su médico evaluará estos cambios.

#### **Informe de efectos adversos**

Si usted padece efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye posibles efectos adversos no listados en este prospecto. Al informar los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para reportar efectos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

### **5. Como conservar TIVICAY**

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 frasco.

Conservar debajo de 30 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.  
No tire el desecante. No ingiera el desecante.

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 TIVICAY**

- El principio activo es dolutegravir. Cada comprimido contiene dolutegravir sódico equivalente a 5 mg de dolutegravir.
- Los demás componentes son: manitol (E421); celulosa microcristalina; povidona; carboximetil almidón sódico, celulosa microcristalina silicificada, crospovidona, estearil fumarato de sodio, sulfato de calcio dihidrato, sucralosa, sabor crema de frutilla, dióxido de titanio (E171), hipromelosa y macrogol.

TIVICAY se presenta en envases que contienen 60 comprimidos dispersables.  
Con el envase se suministran un vaso dosificador y una jeringa para uso oral.

LIBRE DE GLUTEN

### **7. Leyendas finales**

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 6 de 7

Este folleto resume la información más importante de TIVICAY, 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 TIVICAY hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome TIVICAY 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 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° 57.442

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Ltd., Priory Street, Hertfordshire SG12 0DJ, Ware, Inglaterra.

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

Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A. - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EMA/H/C/002753-WS/1810

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

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

© 20XX Grupo de compañías ViiV Healthcare o sus licenciantes.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 7 de 7

Página 7 de 12

Página 47 de 52



## INSTRUCCIONES DE USO

Lea estas instrucciones de uso antes de administrar una dosis de medicamento.  
Siga los pasos, usando agua potable limpia para preparar y administrar una dosis a un bebé o un niño que no pueda tragar los comprimidos.

### Información importante

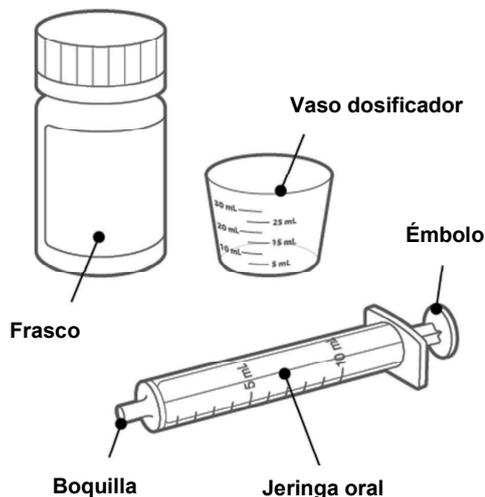
Administre siempre este medicamento exactamente como le haya indicado su médico. Hable con su médico si no está seguro.

**No mastique**, corte ni triture los comprimidos.

Si olvidó darle una dosis de medicamento, hágalo tan pronto como lo recuerde. Pero si tiene que tomar su próxima dosis dentro de 4 horas o menos, omita la dosis que olvidó y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe su tratamiento como antes. No administre 2 dosis al mismo tiempo ni administre más de lo prescrito por su médico.

Si administra demasiado medicamento, acuda a urgencias inmediatamente en busca de ayuda médica.

Si su hijo puede y prefiere tragar los comprimidos, puede omitir los siguientes pasos.



### El envase contiene:

- Un frasco que contiene 60 comprimidos.
- Kit de dosificación:
  - **Vaso dosificador:** úselo para preparar y administrar el medicamento a los **niños**.
  - **Jeringa oral:** úselo para administrar el medicamento a los **bebés**.

### También necesitará:

- Agua potable limpia.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

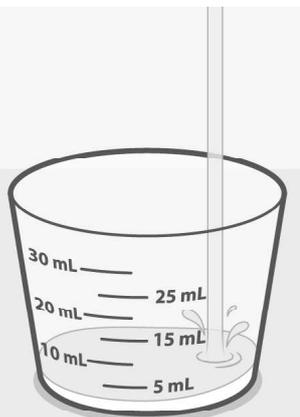


## Antes de preparar el medicamento

1

### 1. Vierta agua

Guía de volumen de agua						
Número de comprimidos	1	2	3	4	5	6
Volumen de agua	5 ml			10 ml		

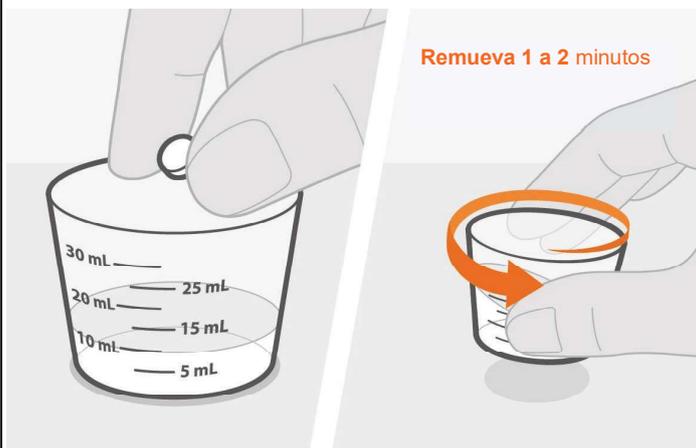


- Vierta agua potable limpia en el vasito dosificador.  
La guía de volumen de agua anterior muestra la cantidad de agua necesaria para la dosis prescrita.

**Use solo agua potable.**

**No utilice** ninguna otra bebida o alimento para preparar la dosis.

### 2. Disperse el medicamento



- Agregue al agua la cantidad de comprimidos prescrita.
- Remueva el vasito dosificador suavemente durante 1 a 2 minutos para dispersar el/los comprimido(s). El medicamento se volverá turbio. Tenga cuidado de no derramar nada del medicamento.
- Compruebe que el medicamento está listo. Si hay grumos del comprimido sin dispersar, mueva el vaso hasta que desaparezcan.

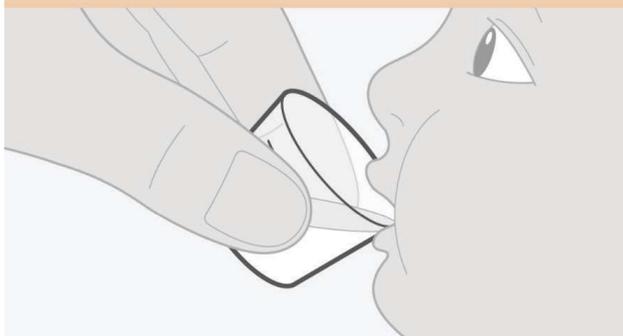
Si derrama algo de medicamento, límpielo.  
Deseche el resto del medicamento preparado y haga una nueva dosis.

**Debe administrar la dosis del medicamento dentro de los 30 minutos posteriores a la preparación de la dosis.**  
Si han pasado más de 30 minutos, tire la dosis y prepare una nueva dosis de medicamento.

## Administración del medicamento

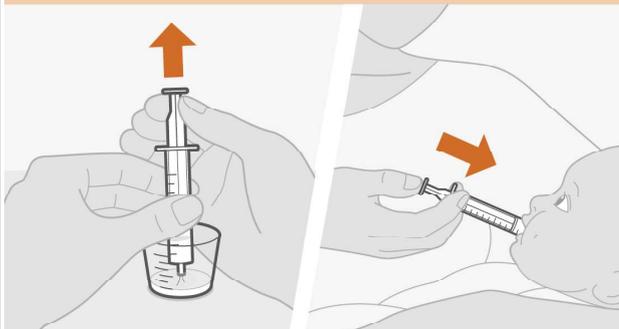
### 3. Administrar el medicamento

#### Administración del medicamento a un niño



- Asegúrese de que el niño esté erguido. Administre al niño todo el medicamento preparado.
- Agregue otros 5 ml de agua al vasito dosificador, remueva y adminístrelo al niño.
- Repita si queda algo de medicamento para asegurarse de que el niño recibe la dosis completa.

### Administración del medicamento a un bebé

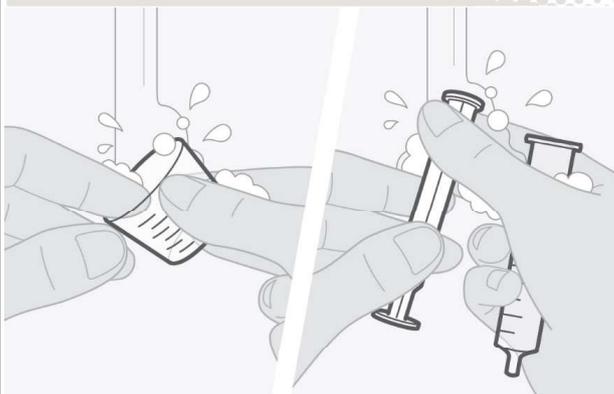


- Coloque la boquilla de la jeringa oral en el vaso dosificador dónde ha preparado el medicamento y extraiga todo el medicamento en la jeringa oral tirando del émbolo.
- Coloque la boquilla de la jeringa oral contra el interior de la mejilla del bebé. Presione suavemente el émbolo para administrar la dosis lentamente.
- Agregue otros 5 ml de agua al vasito dosificador y agite. Extraiga el medicamento restante en la jeringa oral y déselo todo al bebé.
- Repita si queda algo de medicamento para asegurarse de que el niño recibe la dosis completa.

De tiempo a que trague el medicamento.

### Limpieza

#### 4. Limpie los elementos utilizados



- Lave el vasito dosificador con agua.
- Saque el émbolo de la jeringa oral y lave las partes de la jeringa oral por separado en agua. Deje que las piezas se sequen completamente antes de volver a montarlas y guardarlas.
- Todas las piezas usadas deberán estar limpias antes de preparar la siguiente dosis.

#### Información para la conservación

Mantener los comprimidos en el frasco. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

El frasco contiene un desecante que ayuda a mantener secos los comprimidos. **No** ingiera el desecante. **No tire** el desecante.

**Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

#### Información para la eliminación

Cuando se hayan acabado todos los comprimidos del frasco o ya no sean necesarios, deseche el frasco, el vasito dosificador y la jeringa oral. Deséchelos siguiendo las normas locales sobre residuos domésticos.

Recibirá un nuevo vaso dosificador y una jeringa oral con su siguiente envase.



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520

Página 5 de 5

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 12 de 12

Página 52 de 52





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Información para el paciente prod. TIVICAY EX-2021-48473250- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.24 13:03:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.24 13:03:52 -03:00

**TIVICAY**  
**DOLUTEGRAVIR 5 mg**  
**Comprimidos dispersables**  
**Administración oral**

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido dispersable de TIVICAY contiene:

Dolutegravir sódico 5,26 mg (equivalente a Dolutegravir 5,0 mg); Manitol 14,54 mg; Celulosa microcristalina 6,00 mg; Povidona K29/32 1,50 mg; Almidón glicolato sódico 1,50 mg; Celulosa microcristalina silicificada 48,00 mg; Crospovidona 9,00 mg; Sulfato de calcio dihidratado 2,00 mg; Sucralosa 0,60 mg; Sabor crema de frutilla 0,25 mg; Estearil fumarato sódico 1,35 mg; Hipromelosa 1,70 mg; Dióxido de titanio 0,80 mg; Macrogol 0,20 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico. Código ATC: J05AX12.

**INDICACIONES**

TIVICAY está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de al menos 4 semanas de edad o mayores y que pesen al menos 3 kg infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

***Mecanismo de acción***

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

***Efectos farmacodinámicos***

**Actividad antiviral en cultivo celular**

La  $CI_{50}$  para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue de 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron  $CI_{50}$  similares para cepas clínicas sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislados de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor  $CI_{50}$  medio fue de 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La  $CI_{50}$  media para 3 cepas de VIH-2 fue de 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

**Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales**

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con dolutegravir y otros antirretrovirales testeados: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc y raltegravir. Además, no se observó ningún efecto antagonista entre dolutegravir y adefovir, y ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

**Efecto en el suero humano**

En 100% de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, resultando en una  $CI_{90}$  ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml.

***Resistencia***

**Resistencia *in vitro***

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIIIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F, resultando en un cambio en sensibilidad (FC = *Fold Change*) máximo de 4 veces (rango 2-4). Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron mutaciones E92Q (FC 3) y G193E (también FC 3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para dolutegravir).

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 1 de 28

Página 1 de 28

Página 13 de 52



En otros tests de selección utilizando cepas clínicas del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco cepas (después de 20 semanas y en adelante). En cepas del subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos aislados. Durante el desarrollo clínico, la mutación R263K se notificó en dos pacientes previamente tratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (FC 10), pero no fue detectada en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa de Fase III.

Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas a inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias en tests con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece inalterada (FC <2 vs virus de tipo salvaje), excepto en el caso de mutaciones Q148, donde se observa un FC de 5-10 o superior con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148 (H/R/K) también fue verificado en los tests de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, a partir de los mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (FC sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de variantes con la mutación Q148H (FC 1), se observaron una variedad de mutaciones secundarias con el consecuente aumento del FC a valores >10.

No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (FC vs virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor predictor de respuesta.

Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron setecientos cinco cepas con mutaciones de resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. Dolutegravir tiene un FC menor o igual a 10 frente al 94% de los 705 aislados clínicos.

#### Resistencia *in vivo*

En pacientes sin tratamiento previo que recibieron dolutegravir + 2 INTIs en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI (n=1.118, seguimiento de 48-96 semanas). En pacientes sin tratamiento previo que recibieron dolutegravir + lamivudina en los estudios GEMINI hasta la semana 96 (n=716), no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI.

En pacientes con falla al tratamiento previo, pero naïve a los inhibidores de la integrasa (estudio SAILING), se observaron sustituciones al inhibidor de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado en combinación con un backbone seleccionado por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un FC máximo de 0,92, y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con inhibidores de la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada *in vitro* (ver arriba).

En presencia de resistencia de clase a los inhibidores de la integrasa (estudio VIKING-3) se seleccionaron las siguientes mutaciones en 32 pacientes con falla virológica definida por protocolo (FVDP) a la Semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de dolutegravir en comprimidos recubiertos dos veces al día + tratamiento de base optimizado): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1). La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo normalmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Otros cinco pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74I (n=1), N155H (n=2).

El estudio VIKING-4 examinó dolutegravir (más el tratamiento de base optimizado) en sujetos con resistencia genotípica primaria a los INIs en el cribado en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes al tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en el estudio VIKING-3.

En pacientes pediátricos con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa, se observó la sustitución del inhibidor de la integrasa G118R en 5/159 pacientes tratados con dolutegravir, administrado en combinación con un tratamiento de base seleccionado por el investigador. De estos cinco, 4 participantes tenían sustituciones adicionales asociadas a la integrasa de la siguiente manera: L74M, E138E/K, E92E/Q y T66I. Cuatro de los 5 participantes con G118R emergente tenían datos fenotípicos disponibles. Dolutegravir FC (cambio de veces en comparación con el virus de tipo salvaje) para estos cuatro participantes varió de 6 a 25 veces.

#### **Efectos en el electrocardiograma**

No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis aproximadamente tres veces superiores a la dosis clínica.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



### **Eficacia clínica y seguridad**

#### Pacientes no tratados previamente

La eficacia de dolutegravir en sujetos infectados por el VIH sin tratamiento previo, se basa en los análisis de los datos en la semana 96 de dos estudios aleatorizados, internacionales, doble ciego, con control activo, el SPRING-2 (ING113086) y el SINGLE (ING114467). Esto está respaldado por los datos de la semana 96 del estudio abierto, aleatorizado y con control activo FLAMINGO (ING114915) y con los datos adicionales de la fase abierta de SINGLE a las 144 semanas. La eficacia de dolutegravir en combinación con lamivudina en adultos está respaldada por los datos en la semana 96 de dos estudios idénticos de no inferioridad GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543) de 148 semanas de duración, aleatorizados, multicéntricos y doble ciego.

En el estudio SPRING-2, 822 adultos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de 50 mg de dolutegravir en comprimidos recubiertos una vez al día o 400 mg de raltegravir (RAL) dos veces al día, ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 36 años, el 14% eran mujeres, el 15% no eran blancos, el 11% presentaba coinfección por hepatitis B y/o C y el 2% eran categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre ambos grupos de tratamiento.

En el estudio SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de 50 mg de dolutegravir en comprimidos recubiertos una vez al día con una dosis fija de abacavir-lamivudina (Dolutegravir + ABC/3TC), o una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, el 16% eran mujeres, el 32% no eran blancos, el 7% presentaba coinfección por hepatitis C y el 4% eran categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

El endpoint primario y otros resultados en la semana 48 (incluyendo los resultados de covariables basales clave) para los estudios SPRING-2 y SINGLE se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1: Respuesta en SPRING-2 y SINGLE a las 48 semanas (algoritmo *Snapshot*, <50 copias/ml)**



	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg una vez al día + 2 INTI n=411	RAL 400 mg dos veces al día + 2 INTI n=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC una vez al día n=414	EFV/TDF/FTC una vez al día n=419
ARN del VIH-1 <50 copias/ml	88%	85%	88%	81%
Diferencia de tratamiento*	2,5% (IC 95%: -2,2%; 7,1%)		7,4% (IC 95%: 2,5%; 12,3%)	
No Respuesta Viroológica†	5%	8%	5%	6%
<b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml por covariables basales</b>				
<b>Carga Viral basal (copias/ml)</b>				
≤100.000	267/297 (90%)	264/295 (89%)	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100.000	94/114 (82%)	87/116 (75%)	111/134 (83%)	100/131 (76%)
<b>CD4+ basales (células/ mm<sup>3</sup>)</b>				
<200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 a <350	128/144 (89%)	118/139 (85%)	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	190/212 (90%)	199/222 (90%)	176/194 (91%)	164/198 (83%)
<b>INTI de base</b>				
ABC/3TC	145/169 (86%)	142/164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	N/A	N/A
<b>Sexo</b>				
Hombre	308/348 (89%)	305/355 (86%)	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Mujeres	53/63 (84%)	46/56 (82%)	57/67 (85%)	47/63 (75%)
<b>Raza</b>				
Blanca	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Afro-americana/ Herencia africana/Otras	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
<b>Edad (años)</b>				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Mediana de cambio CD4 desde baseline	230	230	246‡	187‡
* Ajustada por factores de estratificación basal.				
† Incluye a sujetos que cambiaron el tratamiento de base (TB) a una nueva clase o cambiaron a un TB no permitido por el protocolo o debido a falta de eficacia antes de la semana 48 (para el SPRING-2 solamente), sujetos que discontinuaron antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.				
‡ La media ajustada de la diferencia de tratamiento fue estadísticamente significativa (p<0,001)				

En la semana 48, dolutegravir no fue inferior a raltegravir en el estudio SPRING-2 y en el estudio SINGLE dolutegravir + ABC/3TC fue superior a efavirenz/TDF/FTC (p=0,003), Tabla 1 anterior. En SINGLE, la mediana de tiempo hasta la supresión viral fue más corto en los pacientes tratados con dolutegravir (28 vs 84 días, (p<0,0001), análisis pre-especificado y ajustado para multiplicidad).

En la semana 96, los resultados fueron consistentes con aquellos vistos en la semana 48. En SPRING-2, dolutegravir fue también no inferior a raltegravir (supresión viral del 81% vs 76% de los pacientes) y con una mediana de cambio en el recuento de CD4 de 276 vs 264 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente. En SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC fue de nuevo superior a EFV/TDF/FTC (supresión viral del 80% vs 72%), diferencia de tratamiento del 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006 y con una media ajustada al cambio en el recuento de CD4 de 325 vs 281 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente. A las 144 semanas en la fase abierta de SINGLE, se mantuvo la supresión virológica, el brazo dolutegravir + ABC/3TC (71%) fue superior al brazo de EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia de tratamiento fue del 8,3% (2,0; 14,6).

En FLAMINGO (ING114915), un estudio abierto, aleatorizado y con control activo, 484 adultos infectados por el VIH-1 que no habían sido previamente tratados con antirretrovirales recibieron una dosis de 50 mg de dolutegravir en comprimidos recubiertos una vez al día (n=242) o de 800 mg/100 mg de darunavir/ritonavir

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



(DRV/r) una vez al día (n=242), ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En condiciones basales, la mediana de edad de los pacientes fue de 34 años, 15% eran mujeres, 28% no eran blancos, 10% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C, y 3% eran categoría C de los CDC; estas características fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en el grupo de dolutegravir (90%) fue superior a la del grupo de DRV/r (83%) a las 48 semanas. La diferencia ajustada entre las proporciones y el IC 95% fueron del 7,1% (0,9; 13,2), p=0,025. A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo dolutegravir (80%) fue superior al grupo DRV/r (68%), (la diferencia ajustada a tratamiento [Dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; IC 95%: [4,7; 20,2]).

En GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543), estudios idénticos aleatorizados, doble ciego, de 148 semanas, 1.433 adultos infectados por el VIH-1, que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo, fueron asignados al azar a un tratamiento de dos fármacos de dolutegravir 50 mg en comprimidos recubiertos más lamivudina 300 mg una vez al día, o a un tratamiento de tres fármacos de dolutegravir 50 mg en comprimidos recubiertos una vez al día con una dosis fija de TDF/FTC. Los sujetos se reclutaron acorde al valor de screening del ARN del VIH-1 plasmático de 1.000 c/ml a ≤500.000 c/ml. Al inicio del estudio, en el análisis agrupado, la mediana de edad de los pacientes era de 33 años, 15% eran mujeres, 31% no eran blancos, 6% tenían coinfección por hepatitis C y 9% eran categoría 3 de los CDC. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaban infectados con un subtipo no B del VIH; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. La supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en la rama de dolutegravir más lamivudina no fue inferior a la rama de dolutegravir más TDF/FTC a las 48 semanas, como se muestra en la Tabla 2. Los resultados del análisis agrupado estaban en línea con los de los estudios individuales, para los cuales se cumplió el endpoint primario primaria (diferencia en la proporción <50 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma en la semana 48 según el algoritmo *Snapshot*). La diferencia ajustada fue de -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 de no inferioridad preespecificado del 10%.

**Tabla 2: Respuesta en GEMINI 1 + 2 (algoritmo *Snapshot*, <50 copias/ml), datos agrupados.**

	<b>Dolutegravir + 3TC (n=716) n/n (%)</b>	<b>Dolutegravir + TDF/FTC (n=717) n/n (%)</b>
Todos los pacientes	655/716 (91)	669/717 (93)
	Diferencia ajustada -1,7% (IC 95%: -4,4; 1,1) <sup>a</sup>	
ARN del VIH-1 por BL		
≤100.000 copias/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100.000 copias /ml	129/140 (92)	138/153 (90)
por CD4+		
≤200 c/mm3	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/mm3	605/653 (93)	618/662 (93)
Por subtipo VIH-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
No-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebote hasta semana 48 <sup>b</sup>		
	6 (<1)	4 (<1)
Cambio medio desde el inicio en el recuento de CD4 a la Semana 48, c/mm3		
	224	217
<sup>a</sup> Ajustado por los factores de estratificación de BL: ARN del VIH-1 en plasma (≤100.000 copias/ml vs >100.000 copias/ml) y recuento de células CD4 + (≤200 células/mm <sup>3</sup> vs >200 células/mm <sup>3</sup> ).		
<sup>b</sup> Niveles de ARN del VIH-1 plasmático confirmados a ≥200 copias/ml después de la supresión confirmada anterior a <200 copias /ml.		

A las 96 semanas, el grupo de dolutegravir más lamivudina (86% con ARN del VIH-1 plasmático <50 copias /ml [datos agrupados]) seguía siendo no inferior al grupo de dolutegravir más la CDF tenofovir/emtricitabina (90% con ARN del VIH-1 plasmático <50 copias/ml [datos agrupados]). La diferencia ajustada en proporciones y el IC 95% fueron -3,4% (-6,7; 0,0). Los resultados del análisis agrupado coincidieron con los de los estudios individuales, para los cuales el endpoint secundario (diferencia en la proporción <50 copias/ml de ARN del

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



VIH-1 en plasma en la Semana 96 según el algoritmo *Snapshot* para dolutegravir más lamivudina versus dolutegravir más la CDF tenofovir/emtricitabina). Las diferencias ajustadas de -4,9 (IC 95%: -9,8; 0,0) para GEMINI-1 y -1,8 (IC 95%: -6,4; 2,7) para GEMINI-2 estaban dentro del margen de no inferioridad preespecificado de -10%. El aumento medio en los recuentos de células T CD4+ fue de 269 en el brazo DTG + 3TC y 259 en el brazo DTG + FTC/TDF, en la semana 96.

**Aparición de resistencia al tratamiento en pacientes no tratados previamente con fracaso al tratamiento**

A lo largo de 96 semanas en los estudios SPRING-2 y FLAMINGO y 144 semanas en SINGLE, no se observaron casos de aparición de resistencia primaria al tratamiento en la integrasa o a los INTI en los brazos que contenían dolutegravir. Para los brazos del comparador, tampoco se observó aparición de resistencia al tratamiento en los pacientes tratados con darunavir/r en FLAMINGO. En SPRING-2, cuatro pacientes en el brazo de RAL fracasaron con mutaciones mayores a INTI y uno con resistencia a raltegravir; en SINGLE seis pacientes en el brazo de EFV/TDF/FTC fallaron con mutaciones de resistencia asociadas a INNTI y uno desarrolló una mutación mayor a INTI. En los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2 no se observaron casos de aparición de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI a lo largo de 96 semanas, en ninguno de los brazos DTG + 3TC o del comparador DTG + TDF/FTC.

**Pacientes con fracaso del tratamiento previo, pero no expuestos a los inhibidores de la integrasa**

En el estudio internacional multicéntrico SAILING (ING111762), doble ciego, 719 adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR) fueron aleatorizados y recibieron 50 mg de dolutegravir en comprimidos recubiertos una vez al día, o raltegravir 400 mg dos veces al día, con el tratamiento de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes (incluyendo por lo menos un agente plenamente activo). En el momento basal, la mediana de la edad fue de 43 años, el 32% eran mujeres, el 50% no eran blancos, el 16% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C, y el 46% eran categoría C de los CDC. Todos los pacientes tenían al menos dos clases de resistencia a TAR, y el 49% de los sujetos tenía por lo menos resistencia a 3 clases de TAR en el momento basal.

Los resultados en la semana 48 (incluyendo los resultados de covariables basales clave) para el estudio SAILING se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3: Respuesta en el estudio SAILING a las 48 semanas (algoritmo *Snapshot*, <50 copias/ml)**

	<b>Dolutegravir 50 mg una vez al día + TB n=354§</b>	<b>RAL 400 mg dos veces al día + TB n=361§</b>
<b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml</b>	71%	64%
Diferencia de tratamiento ajustada‡	7,4% (IC 95%: 0,7%; 14,2%)	
<b>No respuesta virológica</b>	20%	28%
<b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml por covariables basales</b>		
<b>Carga viral basal (copias/ml)</b>		
≤50.000 copias/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)
>50.000 copias/ml	65/105 (62%)	50/107 (47%)
<b>CD4+ basales (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 a <200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 a <350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥350	77/99 (78%)	71/98 (72%)
<b>Tratamiento de base (TB)</b>		
Puntuación de sensibilidad genotípica* <2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Puntuación de sensibilidad genotípica* =2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
<b>Uso de DRV en tratamiento de base</b>		
Sin uso DRV	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Con uso DRV con mutación IP primario	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Con uso DRV sin mutación IP primario	50/72 (69%)	54/77 (70%)
<b>Género</b>		
Hombre	172/247 (70%)	156/238 (66%)
Mujer	79/107 (74%)	74/123 (60%)
<b>Raza</b>		

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Blanca	133/178 (75%)	125/175 (71%)
Afro-americana/ Herencia africana/Otras	118/175 (67%)	105/185 (57%)
<b>Edad (años)</b>		
<50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
<b>Subtipo de VIH</b>		
Clado B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
Clado C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
Otro†	43/57 (75%)	42/67 (63%)
Aumento medio de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡ Ajustada por factores de estratificación basal.		
§ 4 sujetos fueron excluidos de los análisis de eficacia debido a la integridad de los datos en un centro del estudio.		
* La Puntuación de Sensibilidad Genotípica (GSS, del inglés <i>Genotypic Susceptibility Score</i> ) se definió como el número total de TAR en el TB a los que un aislado viral de un sujeto mostró sensibilidad al inicio del estudio en base a pruebas de resistencia genotípica.		
† Otros subtipos incluidos: Complejo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos los demás <10.		

En el estudio SAILING, la supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en el brazo de TIVICAY (71%) fue estadísticamente superior al brazo de raltegravir (64%), en la Semana 48 (p=0,03).

Estadísticamente fueron menos los sujetos con fracaso al tratamiento y aparición de resistencia al tratamiento con TIVICAY (4/354, 1%) que con raltegravir (17/361, 5%) (p=0,003) (para más detalles ver la sección anterior "Resistencia *in vivo*").

**Pacientes con fracaso del tratamiento previo que incluía un inhibidor de la integrasa (y resistencia a los inhibidores de la integrasa)**

En el estudio VIKING-3 (ING112574), multicéntrico, abierto, de un solo brazo, pacientes adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con TAR, con fracaso virológico y evidencia actual o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, recibieron TIVICAY 50 mg en comprimidos recubiertos dos veces al día con el tratamiento de base en fracaso durante 7 días, pero con un TAR de base optimizado a partir del Día 8. El estudio incluyó 183 pacientes, 133 con resistencia a INI en el cribado y 50 sólo con evidencia histórica de resistencia (no en el cribado). Raltegravir/elvitegravir fue parte del actual tratamiento en fracaso en 98/183 pacientes (parte del tratamiento previo de fracaso en los demás). En condiciones basales, la mediana de edad de los pacientes fue de 48 años, el 23% eran mujeres, el 29% no eran blancos y el 20% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C. La mediana basal CD4+ era de 140 células/mm<sup>3</sup>, la mediana de duración previa del TAR era de 14 años y el 56% eran categoría C de los CDC. Los sujetos presentaban resistencias múltiples al TAR en el momento inicial: 79% tenía ≥2 INTI, 75% ≥1 INNTI y 71% ≥2 mutaciones mayores a IP; 62% tenían virus no-R5.

El cambio medio desde el inicio en el ARN del VIH en el día 8 (variable principal) fue -1,4 log<sub>10</sub> copias/ml (IC 95% -1,3 – -1,5 log<sub>10</sub>, p<0,001). La respuesta se asoció con un patrón de mutación INI basal, como se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4: Respuesta virológica (día 8) después de 7 días de monoterapia funcional, en pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, VIKING 3**

Parámetros basales	Dolutegravir 50 mg BID N=88*		
	n	Media (SD) ARN del VIH-1 log <sub>10</sub> c/ml Plasmático	Mediana
Grupo con mutación derivada IN basal en tratamiento con RAL/EVG			
Mutación primaria distinta de Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Mutación secundaria Q148+1 <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Mutación secundaria Q148+≥2 <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45
De 98 pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, 88 tenían mutaciones primarias detectables de INI al inicio y en el ARN VIH-1 plasmático del día 8 para la evaluación.			
<sup>a</sup> Incluye mutaciones de resistencia primaria en la IN N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
<sup>b</sup> Mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

En pacientes sin una mutación primaria detectada en el inicio (n=60) (es decir, cuando RAL/EVG no forma parte del tratamiento actual en fracaso) hubo una reducción de 1,63 log<sub>10</sub> en la carga viral en el día 8.

Después de la fase de monoterapia funcional, los sujetos tuvieron la oportunidad de volver a optimizar su tratamiento de base cuando fue posible. La tasa de respuesta global a lo largo de 24 semanas de tratamiento, 69% (126/183), generalmente se mantuvo durante 48 semanas con 116/183 (63%) de los pacientes con ARN del VIH-1 <50 copias/ml (ITT-E, algoritmo *Snapshot*). Cuando se excluyó a los pacientes que abandonaron el tratamiento por razones no relacionadas con la eficacia, y aquellos con desviaciones mayores del protocolo (dosificación incorrecta de dolutegravir, administración concomitante de medicación prohibida), es decir, "la población con resultados virológicos (VO, del inglés *Virological Outcome*)", la tasa de respuesta correspondiente fue del 75% (120/161, semana 24) y del 69% (111/160, semana 48).

La respuesta fue menor cuando la mutación Q148 estaba presente en el inicio y en particular en presencia de ≥2 mutaciones secundarias, Tabla 5. La puntuación de sensibilidad general (OSS) del tratamiento de base optimizado (TBO) no se asoció a la respuesta en la Semana 24, ni con la respuesta de la semana 48.

**Tabla 5: Respuesta por resistencia basal, VIKING-3. VO población (ARN del VIH-1 <50 c/ml, algoritmo Snapshot)**

Grupo con mutación IN derivada	Semana 24 (n=161)					semana 48 (n=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total
Sin mutación IN primaria <sup>1</sup>	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutación primaria distinta a Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutación secundaria <sup>3</sup>	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥2 mutaciones secundarias <sup>3</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

<sup>1</sup> Evidencia histórica o fenotípica sólo de resistencia INI.  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
OSS: resistencia genotípica y fenotípica combinada (Monogram Biosciences Net Assessment)

La mediana de cambio en el recuento inicial de células T CD4+ para VIKING-3, basado en datos observados, fue 61 células/mm<sup>3</sup> en la Semana 24 y 110 células/mm<sup>3</sup> en la Semana 48.

En el estudio VIKING-4 (ING116529), doble ciego, controlado con placebo, se aleatorizaron 30 pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados con TAR con resistencia genotípica primaria a INIs en el cribado, a recibir 50 mg de dolutegravir en comprimidos recubiertos dos veces al día o placebo con el actual tratamiento en fracaso durante 7 días seguido por una fase abierta en la que todos los sujetos recibieron dolutegravir. En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 49 años, el 20% eran mujeres, el 58% no eran blancos y el 23% tenían coinfección por hepatitis B y/o hepatitis C. La mediana basal de CD4+ fue 160 células/mm<sup>3</sup>, la mediana de la duración previa al TAR fue de 13 años y el 63% estaban en la categoría C de los CDC. Los sujetos mostraron múltiples resistencias de clase al TAR en el momento basal: el 80% tenía mutaciones mayores ≥2 INTIs, 73% ≥1 INNTIs y 67% ≥2 IP; el 83% no tenía virus R5. Dieciséis de los 30 sujetos (53%) albergaron virus Q148 al inicio del estudio. El endpoint del Día 8 mostró que 50 mg de dolutegravir en comprimidos recubiertos dos veces al día fue superior al placebo, con una media ajustada de la diferencia de tratamiento para el cambio en el ARN del VIH-1 plasmático basal de -1,2 copias/ml log<sub>10</sub> (IC 95% -1,5 – -0,8 log<sub>10</sub> copias/ml, p<0,001). Las respuestas del día 8 en este estudio controlado con placebo estuvieron totalmente en consonancia con las que se observaron en VIKING-3 (no controlado con placebo), incluyendo categorías de resistencia a la integrasa basales. En la semana 48, 12/30 (40%) de los sujetos tuvieron <50 copias/ml de ARN del VIH-1 (ITT-E, algoritmo Snapshot).

En un análisis combinado de VIKING-3 y de VIKING-4 (n=186, población VO), la proporción de sujetos con <50 copias/ml de ARN del VIH en la Semana 48 fue 123/186 (66%). La proporción de sujetos con <50 copias/ml de ARN del VIH fue 96/126 (76%) para las mutaciones No Q148, 22/41 (54%) para Q148+1 y 5/19 (26%) para Q148+≥2 mutaciones secundarias.

#### **Población pediátrica**

Los parámetros farmacocinéticos, la seguridad, tolerabilidad y eficacia de dolutegravir tras la administración una vez al día, fueron evaluados en un estudio en curso Fase I/II de 48 semanas multicéntrico y abierto (P1093/ING112578), en tratamientos de combinación en lactantes, niños y adolescentes infectados por el VIH-1, de ≥ 4 semanas a <18 años de edad, la mayoría de los cuales con experiencia previa al tratamiento. Los resultados de eficacia (Tabla 6) incluyen a los participantes que recibieron las dosis recomendadas una vez al día de comprimidos recubiertos o de comprimidos dispersables.

**Tabla 6: Actividad antiviral e inmunológica durante la semana 24 y la semana 48 en pacientes pediátricos**

	Semana 24 n=75		Semana 48 n=66	
	n/n	% (IC 95%)	n/n	% (IC 95%)

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



Proporción de participantes con ARN del VIH <50 c/ml <sup>a, b</sup>	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Proporción de participantes con ARN del VIH <400 c/ml <sup>b</sup>	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	<b>Mediana (n)</b>	<b>(Q1; Q3)</b>	<b>Mediana (n)</b>	<b>(Q1; Q3)</b>
Cambio desde el momento basal en el recuento de células CD4+ (células/ mm <sup>3</sup> )	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Cambio desde el momento basal en el porcentaje de CD4+	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3= Primer y tercer trimestre, respectivamente.				
<sup>a</sup> Los resultados de <200 c/ml de la prueba de ARN del VIH-1 usando un LLOD de 200 c/ml fueron censurados a >50 c/ml en este análisis				
<sup>b</sup> Se utilizó un algoritmo <i>Snapshot</i> en los análisis				

En los participantes que experimentaron fracaso virológico, 5/36 adquirieron la sustitución del inhibidor de la integrasa G118R. De estos cinco, 4 participantes tenían sustituciones adicionales asociadas a la integrasa de la siguiente manera: L74M, E138E/K, E92E/Q y T66I. Cuatro de los 5 participantes con G118R emergente tenían datos fenotípicos disponibles. Dolutegravir FC (cambio de veces en comparación con el virus de tipo salvaje) para estos cuatro participantes varió de 6 a 25 veces.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de ensayos realizados con TIVICAY en pacientes pediátricos con infección por el VIH con edad comprendida entre las 4 semanas y menos de 6 años (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

No hay datos disponibles sobre el uso de dolutegravir más lamivudina como tratamiento de dos fármacos en pacientes pediátricos.

#### Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad de la farmacocinética (PK) de dolutegravir es de baja a moderada. En estudios de Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CVb%) para el AUC y la C<sub>max</sub> osciló entre ~20 y 40% y para la C<sub>τ</sub> desde el 30 al 65% a lo largo de los estudios. La variabilidad entre sujetos de la PK de dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Los comprimidos dispersables y los comprimidos recubiertos no tienen la misma biodisponibilidad. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos dispersables es aproximadamente 1,6 veces mayor en comparación con los comprimidos recubiertos. Por tanto, una dosis 30 mg de dolutegravir administrada como seis comprimidos dispersables de 5 mg, tendrá una exposición similar a 50 mg de dolutegravir administrada como comprimido(s) recubiertos. De manera similar, una dosis de 25 mg de dolutegravir administrada como cinco comprimidos dispersables de 5 mg proporcionará una exposición comparable a una dosis de 40 mg de dolutegravir administrada como cuatro comprimidos recubiertos de 10 mg.

#### Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T<sub>max</sub> de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido.

Los alimentos aumentaron el grado y enlentecieron la velocidad de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el AUC<sub>(0-∞)</sub> de dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la C<sub>max</sub> en un 46%, 52% y 67% y prolongó la T<sub>max</sub> a 3, 4 y 5 horas respectivamente desde las 2 horas en condiciones de ayuno para la formulación en comprimido recubierto. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar TIVICAY con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se llevaron a cabo estudios formales del efecto de los alimentos para los comprimidos dispersables. Sin embargo, según

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



los datos disponibles, no se espera un mayor efecto de los alimentos en el comprimido dispersable en comparación con el comprimido recubierto.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

#### Distribución

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 17 l a 20 l, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos sin tratamiento previo bajo un régimen 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  $Cl_{50}$ ).

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

#### Metabolismo

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónico de dolutegravir (18,9% de la dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

#### Interacciones medicamentosas

*In vitro*, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil ( $Cl_{50} >50 \mu M$ ) de las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

*In vitro*, dolutegravir no fue un sustrato humano de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT1.

#### Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media 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.

#### Linealidad/No linealidad

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

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

En un estudio aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log<sub>10</sub> en el día 11 para una dosis de 50 mg en comprimido recubierto. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg en comprimido recubierto.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

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

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### *Niños*

La farmacocinética de dolutegravir administrado una vez al día como comprimidos recubiertos y en comprimidos dispersables en lactantes, niños y adolescentes infectados por el VIH-1 de  $\geq 4$  semanas a <18 años de edad se evaluó en dos estudios en curso (P1093/ING112578 y ODYSSEY/201296). La exposición plasmática simulada en estado estacionario a dosis diarias en función del rango de peso se resume en la Tabla 7.

**Tabla 7: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir simulados en dosis una vez al día en función del rango de peso en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1**



Rango de pesos (kg)	Forma farmacéutica de Dolutegravir <sup>a</sup>	Dosis una vez al día (mg)	Parametro PK Media geométrica( 90% IC)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-24h (µg*h/ml)	C24h (ng/ml)
3 a <6	CD	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1.070 (247; 3.830)
6 a <10 <sup>b</sup>	CD	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1.240 (257; 4.580)
6 a <10 <sup>c</sup>	CD	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4.150)
10 a <14	CD	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3.340)
14 a <20	CD	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3.780)
	CR	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4.260)
20 a <25	CD	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3.960)
	CR	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1.080 (178; 4.690)
25 a <30	CR	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4.250)
30 a <35	CR	50	6,20 (3,54; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4.020)
≥35	CR	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3.310)
<b>Objetivo: Media geométrica</b>				<b>46 (37-134)</b>	<b>995 (697-2.260)</b>
CD = comprimido dispersable CR= comprimido recubierto a. La biodisponibilidad de dolutegravir CD es ~ 1,6 veces la de dolutegravir CR b. <6 meses de edad c. ≥6 meses de edad					

En la Tabla 8 se resume la exposición plasmática simulada en estado estacionario a dosis alternativas dos veces al día en función del rango de peso. En contraste con la dosificación una vez al día, los datos simulados para la dosificación alternativa dos veces al día no han sido confirmados en ensayos clínicos.

**Tabla 8: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir simulados en dosis alternativas dos veces al día en función del rango de peso en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1**

Rango de pesos (kg)	Forma farmacéutica de Dolutegravir <sup>a</sup>	Dosis dos veces al día (mg)	Parámetro PK Media geométrica (IC 90%)		
			C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12h</sub> (µg*h/ml)	C <sub>12h</sub> (ng/ml)
6 a <10 <sup>b</sup>	CD	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1.760 (509; 5.330)
6 a <10 <sup>c</sup>	CD	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2.190 (565; 6.960)
10 a <14	CD	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1.400 (351; 4.480)
14 a <20	CD	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1.890 (482; 6.070)
	CR	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1.840 (496; 5.650)
20 a <25	CD	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1.690 (455; 5.360)
	CR	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2.040 (567; 6.250)
25 a <30	CD	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1.580 (414; 4.930)
	CR	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1.910 (530; 5.760)
30 a <35	CR	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1.770 (494; 5.400)
≥35	CR	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1.470 (425; 4.400)

CD = comprimido dispersable  
CR= comprimido recubierto  
a. La biodisponibilidad de dolutegravir CD es ~ 1,6 veces la de dolutegravir CR  
b. <6 meses de edad  
c. ≥6 meses de edad

**Pacientes de edad avanzada**

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir. Los datos farmacocinéticos para dolutegravir en sujetos de >65 años de edad son limitados.

**Insuficiencia renal**

El 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) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó aproximadamente un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo de disminución. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. TIVICAY no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

#### *Insuficiencia hepática*

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir en comprimidos recubiertos, 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 TIVICAY.

#### *Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos*

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa. En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un 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).

#### *Sexo*

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de estudios de Fase IIb y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del sexo en la exposición a dolutegravir.

#### *Raza*

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de estudios de Fase IIb y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir tras la administración oral de una dosis única a sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (Estados Unidos).

#### *Coinfección con Hepatitis B o C*

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

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

#### **Posología**

##### Adultos

*Pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia documentada o sospecha clínica de resistencia a los inhibidores de la integrasa.*

La dosis recomendada de dolutegravir es de 30 mg (seis comprimidos dispersables de 5 mg) por vía oral una vez al día.

En esta población se debe administrar dolutegravir dos veces al día cuando se coadministra con otros medicamentos (por ejemplo efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir, o rifampicina). Por favor, consulte la sección **Interacciones medicamentosas**.

*Pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la integrasa (documentada o con sospecha clínica).*

La dosis recomendada de dolutegravir es de 30 mg (seis comprimidos dispersables de 5 mg) dos veces al día.

En presencia de resistencia documentada que incluye Q148 +  $\geq 2$  mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, la modelización sugiere que se puede considerar una dosis mayor para pacientes con opciones de tratamiento limitadas (menos de 2 agentes activos) debido a la resistencia multi clase avanzada (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

La decisión de utilizar dolutegravir para tales pacientes debe ser considerada en base al patrón de resistencia a la integrasa (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**).

#### Adolescentes, niños y bebés de 4 semanas de edad y mayores, y que pesen al menos 3 kg

*Pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa*

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 15 de 28

Página 15 de 28

Página 27 de 52



La dosis recomendada de dolutegravir se determina según el peso y la edad (ver Tabla 9 y sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

**Tabla 9: Dosis pediátrica recomendada para comprimidos dispersables**

Peso corporal (kg)	Dosis
3 a menos de 6	5 mg una vez al día
6 a menos de 10	
<6 meses	10 mg una vez al día
≥6 meses	15 mg una vez al día
10 a menos de 14	20 mg una vez al día
14 a menos de 20	25 mg una vez al día
20 o más	30 mg una vez al día

Alternativamente, si se prefiere, la dosis se puede dividir a partes iguales en 2 dosis, con una dosis tomada por la mañana y una dosis tomada por la noche (ver Tabla 10 y sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

**Tabla 10: Dosis pediátrica alternativa recomendada para comprimidos dispersables**

Peso corporal (kg)	Dosis
3 a menos de 6	---
6 a menos de 10	
<6 meses	5 mg dos veces al día
≥6 meses	10 mg dos veces al día
10 a menos de 14	10 mg dos veces al día
14 a menos de 20	15 mg dos veces al día
20 o más	15 mg dos veces al día

*Pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la integrasa*

No hay datos suficientes para recomendar una dosis de dolutegravir en adolescentes, niños y lactantes resistentes a los inhibidores de la integrasa.

Comprimidos recubiertos

TIVICAY está disponible como comprimidos dispersables para pacientes de 4 semanas de edad y mayores y que pesen al menos 3 kg, o para pacientes en los que los comprimidos recubiertos no son apropiados. TIVICAY está disponible en comprimidos recubiertos para pacientes de 6 años de edad y mayores y que pesen al menos 14 kg. Los pacientes pueden cambiar entre los comprimidos dispersables y los comprimidos recubiertos. Sin embargo, la biodisponibilidad de los comprimidos dispersables y los comprimidos recubiertos no es comparable, por lo que, no son intercambiables miligramo por miligramo (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**). Por ejemplo, la dosis recomendada para adultos de comprimidos dispersables es de 30 mg versus 50 mg de comprimidos recubiertos. Los pacientes que cambien entre comprimidos dispersables y recubiertos deben seguir las recomendaciones de dosificación específicas para cada formulación.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de TIVICAY, debe tomar TIVICAY 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

Existen pocos datos disponibles sobre el uso de dolutegravir en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a los pacientes adultos más jóvenes (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia renal

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

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

farmacocinéticas en esta población (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

#### Insuficiencia hepática

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

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de dolutegravir en niños menores de 4 semanas de edad o con menos de 3 kg de peso. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en adolescentes, niños y lactantes resistentes a los inhibidores de la integrasa. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección **REACCIONES ADVERSAS, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas**, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### **Forma de administración**

Vía oral.

TIVICAY puede tomarse con o sin alimentos (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**). En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, TIVICAY debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148) (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**). Los comprimidos dispersables pueden dispersarse en agua o tragarse enteros con un poco de agua.

Cuando se disperse, la cantidad de agua dependerá de la cantidad de comprimidos recetados. Los comprimidos deben dispersarse completamente antes de tragarlos. Sin embargo, los comprimidos no se deben masticar, cortar ni triturar. La dosis se debe administrar dentro de los 30 minutos posteriores a su preparación. Si han pasado más de 30 minutos, la dosis se debe desechar y se debe preparar una nueva dosis. En el prospecto se proporcionan instrucciones completas para la dispersión del comprimido (consulte las Instrucciones de Uso).

Si se tragan los comprimidos enteros, los pacientes no deben tragar más de un comprimido a la vez, para reducir el riesgo de atragantamiento.

#### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En el prospecto se proporcionan instrucciones completas para la dispersión del comprimido (consulte las instrucciones).

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

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a dolutegravir o a alguno de los excipientes listados en la sección **FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**.

Medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean 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**

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

#### Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés

La decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**). La medida en que

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos 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 con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C. Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**).

#### Infecciones oportunistas

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

#### Interacciones medicamentosas

Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la coadministración con medicamentos que reducen la exposición a dolutegravir (por ejemplo: antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos) (ver sección **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 coadministración de dolutegravir con metformina (ver sección **Interacciones medicamentosas**). La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto, es importante monitorizar la función renal cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina estadio 3a [Cl<sub>Cr</sub>] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 18 de 28

Página 18 de 28

Página 30 de 52

#### Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunosupresión 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 TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Peso y parámetros metabólicos

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

#### Lamivudina y dolutegravir

La pauta posológica de dos fármacos, dolutegravir 50 mg comprimidos recubiertos, una vez al día y lamivudina 300 mg una vez al día, se investigó en dos grandes estudios aleatorizados y ciegos, GEMINI-1 y GEMINI-2 (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**). Esta pauta sólo es adecuada para el tratamiento de la infección por el VIH-1 siempre que no se conozca ni se sospeche de una resistencia a los inhibidores de la integrasa o a lamivudina.

#### Excipientes

TIVICAY contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### **Interacciones medicamentosas**

##### Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

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

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT1A1). Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 11). La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 11).

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos (ver Tabla 11).

##### Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

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

*In vitro*, dolutegravir inhibe el transportador 2 renal de cationes orgánicos (OCT2) y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE) 1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10-14% en el clearance de creatinina (fracción de secreción dependiente de OCT2 y del transportador MATE-1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 y/o MATE-1 (por ejemplo, fampridina [también conocido como dalfampridina], metformina) (ver Tabla 11).

*In vitro*, dolutegravir inhibió los transportadores renales de recaptación, transportadores de aniones orgánicos (OAT1) y OAT3. En base a la ausencia de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición *in vivo* de OAT1 es poco probable. No se ha estudiado la inhibición de OAT3 *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción dependa de OAT3.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 19 de 28

Página 19 de 28

Página 31 de 52



Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 11.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre dolutegravir y la coadministración con medicamentos se incluyen en la Tabla 11 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C<sub>max</sub>", concentración al final del intervalo de dosificación como "C<sub>T</sub>").

**Tabla 11: Interacciones medicamentosas**

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>Agentes antivirales VIH-1</b>		
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>T</sub> ↓ 88%  Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin coadministración de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI (ver en la tabla más adelante).
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>T</sub> ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>T</sub> ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>T</sub> ↓ 75%  Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir se debe administrar dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir se debe administrar dos veces al día cuando se coadministran con nevirapina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



		alternativas que no incluyan nevirapina (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>T</sub> ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>T</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>T</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.  TIVICAY no debe ser administrado a dosis superiores a 30 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección <b>PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas</b> ) debido a la falta de datos.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>T</sub> ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.  TIVICAY no debe ser administrado a dosis superiores a 30 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección <b>PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas</b> ) debido a la falta de datos.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>T</sub> ↓ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir se debe administrar dos veces al día cuando se coadministra con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día.  En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>T</sub> ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa.  En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>24</sub> ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0%	No es necesario ajuste de dosis.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 21 de 28

Página 21 de 28

Página 33 de 52



	C <sub>24</sub> ↓ 6%	
<b>Otros agentes antivirales</b>		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 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.
<b>Otros agentes</b>		
<i>Bloqueantes de canales de potasio</i>		
Fampridina (también conocido como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la coadministración. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir se debe administrar dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina.
Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir se debe administrar dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
<i>Agentes antimicóticos azoles</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir se debe administrar dos veces al día cuando se coadministra con la hierba de San Juan. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan aluminio / magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



	(Complejo de unión a iones polivalentes)	(mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de TIVICAY).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de TIVICAY).
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>T</sub> ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se coadministra con 50 mg de dolutegravir comprimidos recubiertos una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Cuando se coadministra con 50 mg de dolutegravir comprimidos recubiertos dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la coadministración de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se coadministre con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ).
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>T</sub> ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina en la ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>T</sub> ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 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 coadministran con dolutegravir.
<i>Analgésicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>T</sub> ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

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

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

La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (27 veces la exposición clínica humana dos veces al día basada en el AUC). En el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, se observó una disminución del peso corporal de las crías en desarrollo durante la lactancia a una dosis tóxica para la madre (aproximadamente 27 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos)

La administración oral de dolutegravir a 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 (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,40 veces la exposición clínica humana dos veces al día basada en el AUC).

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de dolutegravir dio lugar a dos muertes de crías a 75 mg/kg/día. Durante el período predestete del tratamiento, la ganancia de peso medio corporal disminuyó en este grupo de edad, persistiendo esta disminución a lo largo de todo el estudio para las hembras durante el período de postdestete. La exposición sistémica a dolutegravir en esta dosis (basada en el AUC) fue ~17-20 veces más alto que en los seres humanos a la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos. A la dosis de NOAEL (dosis sin efecto adverso observado) de 2 mg/kg/día, los valores de AUC en ratas jóvenes el día 13 posparto fueron de ~ 3 a 6 veces más altos que en pacientes pediátricos que pesaban de 3 a <10 kg (edades de 4 semanas a >6 meses).

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 21 y 0,82 veces la exposición clínica humana dos veces al día basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m<sup>2</sup> son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 15 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a un humano de 50 kg) y 5 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m<sup>2</sup> para una dosis clínica dos veces al día.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

## **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 (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 dolutegravir.

### 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 en 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 en 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 y 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 primeras 4 semanas de 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 dolutegravir, se debe discutir con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con dolutegravir frente a cambiar a otro régimen antirretroviral teniendo en cuenta la edad gestacional y el período 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 para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales.

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 feto/neonatal. Dolutegravir se puede utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.

### Lactancia

Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés en ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

### Fertilidad

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

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

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

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 25 de 28

Página 25 de 28

Página 37 de 52



#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir, se listan 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 ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 12: Reacciones Adversas

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

\*\* ver más adelante bajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

\*\*\* en combinación con aumento de transaminasas.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Anomalías de laboratorio

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



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

#### *Coinfección con Hepatitis B o C*

En estudios de Fase III se permitió incluir pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior normal (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. En algunos sujetos coinfectados con hepatitis B y/o C se observaron aumentos en las pruebas bioquímicas hepáticas consistentes con un síndrome de reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado (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 (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

#### *Parámetros metabólicos*

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

#### Población pediátrica

En base a los datos disponibles de los estudios en curso P1093 (ING112578) y ODYSSEY (201296) en 172 lactantes, niños y adolescentes (de 4 semanas de edad y mayores, hasta menos de 18 años de edad, y que pesen al menos 3 kg), que recibieron las dosis recomendadas de comprimidos dispersables o comprimidos recubiertos una vez al día, no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

Para reportar reacciones adversas puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Actualmente la experiencia sobre sobredosis con dolutegravir es limitada.

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

Se debe realizar un control posterior conforme indique la clínica o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

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.

#### **PRESENTACIÓN:**

TIVICAY se presenta en envases que contienen 60 comprimidos dispersables.

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



Con el envase se suministran un vaso dosificador y una jeringa oral.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

No tire el desecante. No ingiera el desecante.

**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° 57.442

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

**LIBRE DE GLUTEN**

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representada por GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Ltd., Priory Street, Hertfordshire SG12 0DJ, Ware, Inglaterra.

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

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EMA/H/C/002753-WS/1810

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

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

© 20XX Grupo de compañías ViiV Healthcare o sus licenciantes.



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520

Página 28 de 28

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT

Página 28 de 28

Página 40 de 52





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Prospecto prod. TIVICAY EX-2021-48473250- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.24 13:03:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.24 13:03:41 -03:00

**ROTULO PRIMARIO**

**TIVICAY  
DOLUTEGRAVIR 5 mg  
Comprimidos dispersables**

Venta Bajo Receta Archivada

**Posología:** Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Modo de conservación:**

Conservar debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No tire el desecante. No ingiera el desecante.

**GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.442

Fecha de vencimiento

Número de Lote

60 comprimidos dispersables



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo 1° prod. TIVICAY EX-2021-48473250- -APN-DGA#ANMAT

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.24 13:03:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.24 13:03:16 -03:00

## RÓTULO SECUNDARIO

### TIVICAY DOLUTEGRAVIR 5 mg Comprimidos dispersables

Venta Bajo Receta Archivada

#### FÓRMULA:

Cada comprimido dispersable de TIVICAY contiene:

Dolutegravir sódico 5,26 mg (equivalente a Dolutegravir 5,0 mg); Manitol 14,54 mg; Celulosa microcristalina 6,00 mg; Povidona K29/32 1,50 mg; Almidón glicolato sódico 1,50 mg; Celulosa microcristalina silicificada 48,00 mg; Crospovidona 9,00 mg; Sulfato de calcio dihidratado 2,00 mg; Sucralosa 0,60 mg; Sabor crema de frutilla 0,25 mg; Estearil fumarato sódico 1,35 mg; Hipromelosa 1,70 mg; Dióxido de titanio 0,80 mg; Macrogol 0,20 mg.

**POSOLOGÍA:** Según indicación médica.

**CONSERVACIÓN:** Conservar debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No tire el desecante. No ingiera el desecante.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Ltd., Priory Street, Hertfordshire SG12 0DJ, Ware, Inglaterra.

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

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Titular del certificado: ViiV Healthcare UK Limited representado por GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.  
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 57.442

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

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

60 comprimidos dispersables.  
Un vaso dosificador y una jeringa oral.

Fecha de vencimiento  
Número de Lote

TIVICAY 5 mg 60 comp. disp. Número PAMI Código EAN
--



SCASSERRA Claudia Alejandra  
CUIL 27221478520

IF-2021-48821882-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo 2° prod. TIVICAYEX-2021-48473250- -APN-DGA#ANMAT

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.24 13:02:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.24 13:02:55 -03:00

## ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA representante en Argentina de ViiV HEALTHCARE UK LIMITED la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con Certificado N° 57.442:

NOMBRE COMERCIAL: TIVICAY

NOMBRE GENÉRICO / S: DOLUTEGRAVIR

FORMA FARMACEÚTICA: COMPRIMIDOS DISPERSABLES

CONCENTRACIÓN: DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SÓDICO 5,26 mg) 5 mg.

EXCIPIENTES: Manitol 14,54 mg, Celulosa microcristalina 6,00 mg, Povidona K29/32 1,50 mg, Almidón glicolato sódico 1,50 mg, Celulosa microcristalina silicificada 48,00 mg, Crospovidona 9,00 mg, Sulfato de calcio dihidratado 2,00 mg, Sucralosa 0,60 mg, Sabor crema de frutilla 0,25 mg, Estearil fumarato sódico 1,35 mg, Hipromelosa 1,70 mg, Dióxido de titanio 0,80 mg, Macrogol 0,20 mg.

Código ATC: J05AX12

Vía de administración: ORAL

INDICACIONES: Indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de al menos 4 semanas de edad o mayores y que pesen al menos 3 kg infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

PRESENTACIONES: 60 comprimidos dispersables.

CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: Envases conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos dispersables y un secante. 1 vaso dosificador y 1 jeringa oral.

ENVASE PRIMARIO: Frasco de HDPE (polietileno de alta densidad) con cierres de rosca a prueba de niños de polipropileno y una lámina de polietileno termosellado por inducción. Se incluye un secante.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 36 Meses

FORMA DE CONSERVACIÓN: Conservar debajo de 30° C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No tire el desecante.

CONDICIÓN DE EXPENDIO: BAJO RECETA ARCHIVADA

PAÍS DE ORIGEN DE ELABORACION: INGLATERRA.

NOMBRE O RAZON SOCIAL DEL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR: GLAXO OPERATIONS UK Ltd.

DOMICILIO DE ELABORACIÓN: PRIORY STREET, HERTFORDSHIRE SG12 0DJ, WARE, INGLATERRA.

ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: GLAXO WELLCOME S.A.

DOMICILIO ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: AVENIDA EXTREMADURA N° 3, 09400 ARANDA DE DUERO, BURGOS, ESPAÑA.

País del ANEXO I del Decreto 150/92 donde el producto se encuentra autorizado para su consumo público: DINAMARCA.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2021-48473250- -APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-48473250- -APN-DGA#ANMAT Anexo de autorizacion

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.03.28 13:17:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.28 13:17:08 -03:00