



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9296

BUENOS AIRES, 17 AGO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008477-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, representada en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TIVICAY / DOLUTEGRAVIR Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO) 50,0 mg, aprobada por Certificado N° 57.442.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que 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

VP



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

9 2 9 6

Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TIVICAY / DOLUTEGRAVIR Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO) 50,0 mg, aprobada por Certificado Nº 57.442 y Disposición Nº 3405/14, propiedad de la firma VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, representada en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

9296

fojas 3 a 32, 38 a 67 y 73 a 102, para los prospectos y de fojas 33 a 37, 68 a 72 y 103 a 107, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3405/14 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 32 y la información para el paciente autorizada por las fojas 33 a 37, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.442 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.


ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008477-16-3

DISPOSICIÓN Nº

9296

Jfs


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
Jfs



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**9296** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.442 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, representada en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TIVICAY / DOLUTEGRAVIR Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO) 50,0 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3405/14.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001157-14-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 0898/16.	Prospectos de fs. 3 a 32, 38 a 67 y 73 a 102, corresponde desglosar de fs. 3 a 32. Información para el paciente de fs. 33 a 37, 68 a 72 y 103 a 107, corresponde desglosar de fs. 33 a 37.-

UP

Handwritten signature and mark



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, representada en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.442 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **17. AGO 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-008477-16-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

9 2 9 6


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

9 2 9 6

TIVICAY®
DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos

17 AGO 2016

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de **TIVICAY®** contiene:
 Dolutegravir sódico 52,6 mg (equivalente a Dolutegravir 50,0 mg); Celulosa microcristalina 60 mg; Povidona K29/32 15,0 mg; Glicolato de almidón sódico 21,0 mg; Estearil fumarato sódico 6,0 mg; D-Manitol c.s.p. 145,4 mg; Opadry® II amarillo (85F92461) 9,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

TIVICAY® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Limitaciones de uso:

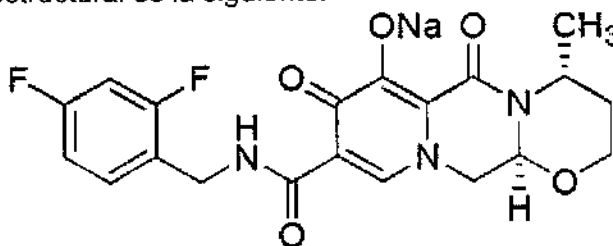
-El uso de **TIVICAY®** en pacientes con experiencia de tratamiento con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) debe estar guiado por el número y tipo de sustituciones INSTI de base. La eficacia de **TIVICAY®** 50 mg dos veces al día está reducida en pacientes con una sustitución de resistencia en Q148 más 2 o más sustituciones adicionales de resistencia a INSTI, incluyendo T66A, L74I/M, E138A/K/T, G140S/A/C, Y143R/C/H, E157Q, G163S/E/K/Q o G193E/R (Ver **MICROBIOLOGÍA**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Descripción

TIVICAY® contiene dolutegravir, como dolutegravir sódico, un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) del VIH. El nombre químico del dolutegravir sódico es (4R,12aS)-9-[[[(2,4-difluorofenil)metil]carbamoil]-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino [2,1-b] [1,3]oxazin-7-olato sódico. La fórmula empírica es C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅ y el peso molecular es de 441,36 g/mol. Su fórmula estructural es la siguiente:



Dolutegravir sódico es un polvo blanco a amarillo claro y es ligeramente hidrosoluble.

Mecanismo de acción

Dolutegravir es un agente antiviral contra el VIH-1 (Ver **MICROBIOLOGÍA**).

Farmacodinamia

En un estudio aleatorizado de selección de dosis, los pacientes con infección por VIH-1 tratados con monoterapia de dolutegravir demostraron una actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis con medias de disminución del ARN del VIH-1 desde la

ACS

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P.18464
 APODERADA



9296

visita basal al día 11 de 1,5; 2,0 y 2,5 log₁₀ para dolutegravir 2 mg, 10 mg y 50 mg una vez al día, respectivamente. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 6 días luego de la última dosis en el grupo con 50 mg.

Efectos sobre el electrocardiograma: En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y cruzado, 42 pacientes sanos recibieron administraciones orales de dosis únicas de placebo, suspensión de dolutegravir 250 mg (exposiciones aproximadamente 3 veces la dosis de 50 mg una vez al día en estado de equilibrio) y moxifloxacina 400 mg (control activo) en secuencia aleatoria. Luego de los ajustes basales y del placebo, la media del cambio máximo del QTc basado en el método de corrección de Fridericia (QTcF) para dolutegravir fue de 2,4 mseg (IC superior unilateral del 95%: 4,9 mseg). **TIVICAY®** no prolongó el intervalo QTc en las 24 horas posdosis.

Efectos sobre la función renal: Se evaluó el efecto de dolutegravir sobre la función renal en un estudio abierto, aleatorizado, de 3 ramas, paralelo y controlado con placebo en pacientes sanos (n = 37) que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día (n = 12), dolutegravir 50 mg dos veces al día (n = 13) o placebo una vez al día (n = 12) durante 14 días. Con ambas dosis de dolutegravir se observó una disminución de la depuración de creatinina determinada mediante la recolección de orina de 24 horas luego de 14 días de tratamiento en pacientes que recibieron 50 mg una vez al día (disminución del 9%) y 50 mg dos veces al día (disminución del 13%). Ninguna de las dosis de dolutegravir tuvo efectos significativos sobre la tasa real de filtración glomerular (determinada por la depuración del fármaco trazador iohexol) ni sobre el flujo plasmático renal efectivo (determinado por la depuración del fármaco trazador para-amino hipurato) en comparación con el placebo.

Propiedades Farmacocinéticas

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de dolutegravir en pacientes adultos sanos y en pacientes adultos infectados por el VIH-1. La exposición a dolutegravir fue generalmente similar entre los pacientes sanos y los pacientes infectados por el VIH-1. La exposición no lineal de dolutegravir luego de administrar 50 mg dos veces al día comparado con 50 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 (Tabla 1) se atribuyó al uso de inductores metabólicos en los regímenes antirretrovirales de base de los pacientes que recibían dolutegravir 50 mg dos veces al día en los estudios clínicos. En estos estudios, **TIVICAY®** se administró independientemente de los alimentos.

Tabla 1. Cálculos de los parámetros farmacocinéticos de dolutegravir en estado de equilibrio en adultos infectados por el VIH-1

Parámetro	50 mg 1 vez al día Media geométrica ^a (%CV)	50 mg dos veces al día Media geométrica ^b (%CV)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/ml)	53,6 (27)	75,1 (35)
C _{max} (mcg/ml)	3,67 (20)	4,15 (29)
C _{min} (mcg/ml)	1,11 (46)	2,12 (47)

^a Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales usando los datos de los estudios SPRING-1 y SPRING-2.

^b Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales usando los datos de los estudios VIKING (ING112961) y VIKING-3.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas luego de la administración oral de dolutegravir se observaron 2 a 3 horas posdosis. Con la administración una vez al día,

Giloxo Simunkline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



el estado de equilibrio farmacocinético se obtiene aproximadamente dentro de los 5 días con índices de acumulación promedio de 1,2 a 1,5 en el AUC, C_{max} y T_{max} . Las concentraciones plasmáticas de dolutegravir se incrementaron de manera proporcional con la dosis por encima de los 50 mg. Dolutegravir es un sustrato de la glucoproteína P *in vitro*. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

TIVICAY® puede tomarse con o sin los alimentos. Los alimentos aumentaron el grado de absorción y disminuyeron la tasa de absorción de dolutegravir. Los alimentos con contenido graso bajo, moderado o alto aumentaron el AUC_(0-∞) de dolutegravir un 33%, 41% y 66%, aumentaron la C_{max} un 46%, 52% y 67% y prolongaron la T_{max} hasta 3, 4 y 5 horas con respecto a las 2 horas en condiciones de ayuno, respectivamente.

Distribución

Según los datos *in vivo*, dolutegravir se une ampliamente (mayor o igual a 98,9%) a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Basado en un análisis farmacocinético poblacional, se calcula que el volumen de distribución aparente (Vd/F) luego de la administración de 50 mg una vez al día es de 17,4 l.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): En 12 pacientes sin tratamiento previo tratados con dolutegravir 50 mg al día más abacavir/lamivudina, la mediana de la concentración de dolutegravir en el LCR fue de 13,2 ng/ml (rango: 3,74 ng/ml a 18,3 ng/ml) 2 a 6 horas posdosis luego de 16 semanas de tratamiento. No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

Metabolismo y eliminación: Dolutegravir se metaboliza principalmente a través del UGT1A1 con cierta contribución del CYP3A. Luego de una dosis oral única de [¹⁴C] dolutegravir, el 53% de la dosis oral total se excreta intacta en las heces. El 31% de la dosis oral total se excreta en la orina representado por un éter de glucurónido de dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total) y su producto hidrolítico de N-dealquilación (3,6% de la dosis total). La eliminación renal del fármaco intacto fue baja (menos del 1% de la dosis).

Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y una depuración aparente (CL/F) de 1,0 l/h.

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos: En un metanálisis de estudios de pacientes sanos, los pacientes con genotipos UGT1A1 (n=7) que conferían un escaso metabolismo de dolutegravir tuvieron una depuración de dolutegravir 32% menor y un AUC 46% mayor en comparación con los pacientes con genotipos asociados con un metabolismo normal a través del UGT1A1 (n = 41).

Poblaciones Específicas

Insuficiencia hepática: Dolutegravir es metabolizado y eliminado principalmente por el hígado. En un estudio que comparó 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Puntaje de Child-Pugh B) con 8 controles sanos equivalentes, la exposición de dolutegravir con una dosis única de 50 mg fue similar entre los 2 grupos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Puntaje de Child-Pugh A o B). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa (Puntaje de Child-Pugh C) sobre la farmacocinética de dolutegravir. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **TIVICAY**® en pacientes con insuficiencia hepática severa.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



9296

Coinfección por HBV/HCV: Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de la coinfección por HCV sobre la farmacocinética de dolutegravir. Hubo escasos datos sobre la coinfección por HBV.

Insuficiencia renal: La depuración renal del fármaco intacto es una vía menor de eliminación de dolutegravir. En un estudio que comparó 8 pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr menor a 30 ml/min) con 8 controles sanos equivalentes, el AUC, C_{max} y C₂₄ de dolutegravir disminuyeron un 40%, 23% y 43%, respectivamente, en comparación con los de los pacientes sanos equivalentes. Se desconoce la causa de esta disminución. El análisis farmacocinético poblacional usando los datos de los estudios SAILING y VIKING-3 indicó que la insuficiencia renal leve a moderada no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis en pacientes sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin experiencia a INSTI con insuficiencia renal leve, moderada o severa ni en los pacientes tratados previamente con INSTI (con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI) con insuficiencia renal leve a moderada. Se requiere precaución para los pacientes con experiencia previa a INSTI (con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI [Ver **MICROBIOLOGÍA**]) con insuficiencia renal severa, ya que la disminución de las concentraciones de dolutegravir pueden causar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a **TIVICAY**[®] u otros agentes antirretrovirales administrados concomitantemente. No se estudió dolutegravir en pacientes con requerimiento de diálisis.

Género: Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos indicaron que el género no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de dolutegravir.

Raza: Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos indicaron que la raza no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Pacientes geriátricos: Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos indicaron que la edad no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Pacientes pediátricos: La farmacocinética de dolutegravir en niños infectados por el VIH-1 (n = 10) de 12 a menos de 18 años de edad fue similar a la observada en adultos infectados por el VIH-1 que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día (Tabla 2) (Ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**).

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de TIVICAY[®] en pacientes pediátricos.

Edad/Peso	Dosis de TIVICAY ^{®a}	Cálculos de los parámetros farmacocinéticos de TIVICAY [®] . Media geométrica (%CV)		
		C _{max} (mcg/ml) (n = 10)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/ml) (n = 10)	C ₂₄ (mcg/ml) (n = 10)
12 a <18 años y ≥40 kg ^a	50 mg una vez al día	3,49 (38)	46 (43)	0,90 (59)

^a Un paciente que pesaba 37 kg recibió TIVICAY[®] 35 mg una vez al día.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



Interacciones medicamentosas: Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con **TIVICAY®** y otros fármacos con probabilidad de ser administrados concomitantemente o usados con frecuencia como trazadores de interacciones farmacocinéticas. Como no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de otros fármacos dependientes del metabolismo hepático (Tabla 3) (Ver **Interacciones**), el foco primario de estos estudios de interacción medicamentosa fue evaluar el efecto del fármaco administrado concomitantemente sobre dolutegravir (Tabla 4).

En la Tabla 11 se proporcionan las recomendaciones posológicas o de los regímenes como resultado de las interacciones medicamentosas establecidas u otras interacciones potencialmente significativas con **TIVICAY®** (Ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES**).

Tabla 3. Resumen del efecto de TIVICAY® sobre la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente.

Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de TIVICAY®	n	Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente con/sin TIVICAY® Ausencia de efecto = 1,00		
			C _{max}	AUC	C _T ó C ₂₄
Daclatasvir 60 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	1,03 (0,84 a 1,25)	0,98 (0,83 a 1,15)	1,06 (0,88 a 1,29)
Etinilestradiol 0,035 mg	50 mg dos veces al día	15	0,99 (0,91 a 1,08)	1,03 (0,96 a 1,11)	1,02 (0,93 a 1,11)
Metformina 500 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	15 ^a	1,66 (1,53 a 1,81)	1,79 (1,65 a 1,93)	-
Metformina 500 mg dos veces al día	50 mg dos veces al día	15 ^a	2,11 (1,91 a 2,33)	2,45 (2,25 a 2,66)	-
Metadona 16 a 150 mg	50 mg dos veces al día	11	1,00 (0,94 a 1,06)	0,98 (0,91 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)
Midazolam 3 mg	25 mg una vez al día	10	-	0,95 (0,79 a 1,15)	-
Norelgestromina 0,25 mg	50 mg dos veces al día	15	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	16	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	15	1,09 (0,97 a 1,23)	1,12 (1,01 a 1,24)	1,19 (1,04 a 1,35)

^a El número de sujetos representa el número máximo de sujetos que fueron evaluados.

Tabla 4. Resumen del efecto de los fármacos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de Dolutegravir.

Handwritten signature/initials.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de TIVICAY®	n	Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos de TIVICAY® con/sin fármacos administrados concomitantemente Ausencia de efecto = 1,00		
			C _{max}	AUC	C _T o C ₂₄
Atazanavir 400 mg una vez al día	30 mg una vez al día	12	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,52 a 3,11)
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg una vez al día	30 mg una vez al día	12	1,34 (1,25 a 1,42)	1,62 (1,50 a 1,74)	2,21 (1,97 a 2,47)
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	15	0,89 (0,83 a 0,97)	0,78 (0,72 a 0,85)	0,62 (0,56 a 0,69)
Efavirenz 600 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	0,61 (0,51 a 0,73)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)
Etravirina 200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	16	0,48 (0,43 a 0,54)	0,29 (0,26 a 0,34)	0,12 (0,09 a 0,16)
Etravirina + Darunavir/ritonavir 200 mg + 600/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	9	0,88 (0,78 a 1,00)	0,75 (0,69 a 0,81)	0,63 (0,52 a 0,76)
Etravirina + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	8	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)
Fosamprenavir/ ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	12	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	15	1,00 (0,94 a 1,07)	0,97 (0,91 a 1,04)	0,94 (0,85 a 1,05)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	16	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,05 a 1,19)	1,22 (1,15 a 1,30)
Tenofovir 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	15	0,97 (0,87 a 1,08)	1,01 (0,91 a 1,11)	0,92 (0,82 a 1,04)
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	14	0,54 (0,50 a 0,57)	0,41 (0,38 a 0,44)	0,24 (0,21 a 0,27)
Antiácido (hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio) Administración	Dosis única de 50 mg	16	0,28 (0,23 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,26 (0,21 a 0,31)

AS

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



simultánea					
Antiácido (hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio) 2 hs después de dolutegravir	Dosis única de 50 mg	16	0,82 (0,69 a 0,98)	0,74 (0,62 a 0,90)	0,70 (0,58 a 0,85)
Boceprevir 800 mg cada 8 horas	50 mg una vez al día	13	1,05 (0,96 a 1,15)	1,07 (0,95 a 1,20)	1,08 (0,91 a 1,28)
Carbonato de calcio 1200 mg administración simultánea (en ayuno)	Dosis única de 50 mg	12	0,63 (0,50 a 0,81)	0,61 (0,47 a 0,80)	0,61 (0,47 a 0,80)
Carbonato de calcio 1200 mg administración simultánea (con alimentos)	Dosis única de 50 mg	11	1,07 (0,83 a 1,38)	1,09 (0,84 a 1,43)	1,08 (0,81 a 1,42)
Carbonato de calcio 1200 mg, dos horas después de dolutegravir	Dosis única de 50 mg	11	1,00 (0,78 a 1,29)	0,94 (0,72 a 1,23)	0,90 (0,68 a 1,19)
Carbamazepina 300 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	16 ^c	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,27 (0,24 a 0,31)
Daclatasvir 60 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	1,29 (1,07 a 1,57)	1,33 (1,11 a 1,59)	1,45 (1,25 a 1,68)
Fumarato ferroso 324 mg, administración simultánea (en ayuno)	Dosis única de 50 mg	11	0,43 (0,35 a 0,52)	0,46 (0,38 a 0,56)	0,44 (0,36 a 0,54)
Fumarato ferroso 324 mg, administración simultánea (con alimentos)	Dosis única de 50 mg	11	1,03 (0,84 a 1,26)	0,98 (0,81 a 1,20)	1,00 (0,81 a 1,23)
Fumarato ferroso 324 mg, dos horas después de dolutegravir	Dosis única de 50 mg	10	0,99 (0,81 a 1,21)	0,95 (0,77 a 1,15)	0,92 (0,74 a 1,13)
Multivitámico (One-A-Day [®]), administración simultánea	Dosis única de 50 mg	16	0,65 (0,54 a 0,77)	0,67 (0,55 a 0,81)	0,68 (0,56 a 0,82)
Omeprazol 40 mg una vez al día	Dosis única de 50 mg	12	0,92 (0,75 a 1,11)	0,97 (0,78 a 1,20)	0,95 (0,75 a 1,21)
Prednisona 60 mg una vez al día con reducción progresiva	50 mg una vez al día	12	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,06 a 1,28)
Rifampicina ^a 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	11	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Rifampicina ^b 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	11	1,18 (1,03 a 1,37)	1,33 (1,15 a 1,53)	1,22 (1,01 a 1,48)

A

9 29 6



Rifabutina 300 mg once daily	50 mg una vez al día	9	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)
---------------------------------	-------------------------	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------

^a La comparación es de rifampicina ingerida con dolutegravir 50 mg dos veces al día comparado con dolutegravir 50 mg dos veces al día.

^b La comparación es de rifampicina ingerida con dolutegravir 50 mg dos veces al día comparado con dolutegravir 50 mg una vez al día.

^c El número de sujetos representa el máximo número de sujetos que fueron evaluados.

Microbiología

Mecanismo de acción: Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de la transferencia de cadenas de la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, paso esencial para el ciclo de replicación del VIH. Los ensayos bioquímicos de transferencia de cadenas que usan integrasas purificadas del VIH-1 y un sustrato de ADN preprocesado produjeron valores de CI_{50} de 2,7 nM y 12,6 nM.

Actividad antiviral en cultivos celulares: Dolutegravir demostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje con valores medios de CE_{50} de 0,5 nM (0,21 ng/ml) a 2,1 nM (0,85 ng/ml) en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y en células MT-4. En un ensayo de susceptibilidad de la integrasa viral usando la región que codifica la integrasa a partir de aislamientos clínicos, dolutegravir demostró actividad antiviral contra 13 aislamientos clínicamente diversos de subtipos B con una CE_{50} media de 0,52 nM. Dolutegravir demostró actividad antiviral en cultivos celulares contra un panel de aislamientos clínicos de VIH-1 (3 en cada grupo de subtipos M: A, B, C, D, E, F y G y 3 en el grupo O) con valores de CE_{50} entre 0,02 nM y 2,14 nM para el VIH-1. Los valores de CE_{50} de dolutegravir contra 3 aislamientos clínicos de VIH-2 en ensayos con PBMC variaron entre 0,09 nM y 0,61 nM.

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales: La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagonista al combinarse con el INSTI raltegravir; los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI) efavirenz o nevirapina; los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI) abacavir o estavudina; los inhibidores de proteasa (PI) amprenavir o lopinavir; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc o el inhibidor de fusión enfuvirtida. La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagonista al combinarse con el inhibidor de la transcriptasa reversa del HBV adefovir o inhibida por el antiviral ribavirina.

Resistencia: Cultivos celulares: Se seleccionaron virus resistentes a dolutegravir en cultivos celulares de diferentes cepas y subtipos de VIH-1 de tipo salvaje. En diferentes pasajes surgieron sustituciones aminoacídicas E92Q, G118R, S153F o Y, G193E y R263K, que confirieron una menor susceptibilidad de hasta 4 veces a dolutegravir. El pasaje de virus mutantes que contenían sustituciones en Q148R o Q148H seleccionó sustituciones adicionales de la integrasa, confiriendo una menor susceptibilidad a dolutegravir (incremento de 13 a 46 veces). Las sustituciones adicionales de la integrasa incluyeron a T97A, E138K, G140S y M154I. El pasaje de virus mutantes que contenían G140S y Q148H seleccionó las mutaciones L74M, E92Q y N155H.

Pacientes sin tratamiento previo: Ninguno de los pacientes de las ramas de tratamiento con dolutegravir 50 mg una vez al día en los estudios sin tratamiento previo SPRING-2 (96 semanas) y SINGLE (144 semanas) tuvo disminución detectable de la susceptibilidad a dolutegravir o a los NRTI de base en el subgrupo de análisis de

Handwritten signature

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



la resistencia (n = 12 con ARN de VIH-1 mayor a 400 copias/ml al momento del fracaso o en la última visita que tuvieran datos sobre resistencia). Dos pacientes con fallo virológico del estudio SINGLE tuvieron sustituciones de la integrasa emergentes del tratamiento G/D/E193D y G193G/E a la semana 84 y 108, respectivamente, y 1 paciente con 275 copias/ml de ARN de VIH-1 tuvo una sustitución de integrasa Q157Q/P derivada del tratamiento detectada en la semana 24. Ninguno de estos pacientes tuvo una disminución correspondiente de la susceptibilidad a dolutegravir. En la rama con dolutegravir de los estudios SPRING-2 o SINGLE no se observó ninguna resistencia genotípica derivada del tratamiento al régimen de base. En el estudio FLAMINGO no se observaron sustituciones de resistencia primarias emergentes del tratamiento a la semana 96 en ninguna rama de tratamiento.

Pacientes con tratamiento previo que nunca han recibido inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: En el estudio SAILING de pacientes con tratamiento previo que nunca recibieron inhibidores de transferencia de las cadenas de la integrasa, en la rama con dolutegravir (n= 354) se observaron sustituciones de la integrasa derivadas del tratamiento en 6 de 28 (21%) de los sujetos que tuvieron falla virológica y datos de resistencia. En 5 de los 6 aislamientos de estos pacientes las sustituciones emergentes INSTI incluyeron L74L/M/I, Q95Q/L, V151V/I (n= 1 cada uno) y R263K (n= 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica a dolutegravir de estos 5 aislamientos de pacientes fue de menos de 2 veces. Un aislamiento de un paciente tenía las sustituciones E138A, G140S y Q148H de resistencia a raltegravir preexistentes al inicio y tuvo sustituciones de resistencia a INSTI adicionales emergentes del tratamiento T97A y E138A/T, con la correspondiente reducción de 148 veces en la susceptibilidad a dolutegravir al momento del fallo. En la rama comparadora con raltegravir, 21 de 49 (43%) de los pacientes con datos de resistencia posbasal tuvieron evidencias de sustituciones derivadas de resistencia a INSTI (L74M, E92Q, T97A, E138Q, G140S/A, Y143R/C, Q148H/R, V151I, N155H, E157Q y G163K/R) y resistencia fenotípica a raltegravir.

Pacientes con tratamiento previo que incluye inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: El estudio VIKING-3 evaluó la eficacia de dolutegravir 50 mg dos veces al día más terapia de base optimizada en pacientes con fracaso virológico previo o actual bajo un régimen con INSTI (elvitegravir o raltegravir).

En VIKING-4 (ING116529), 30 sujetos con fallo virológico actual con un régimen conteniendo un INSTI y evidencia genotípica de sustituciones de resistencia a INSTI al momento del screening, fueron randomizados para recibir ya sea dolutegravir 50 mg dos veces al día o placebo con el régimen actual por 7 días y luego todos los sujetos recibieron dolutegravir en forma abierta más el régimen de base optimizado desde el día 8. Las respuestas virológicas a la semana 48 por genotipo basal y categoría de resistencia fenotípica a INSTI y sustituciones de resistencia a INSTI que surgieron con el tratamiento con dolutegravir en VIKING-4 fueron consistentes con los vistos en VIKING-3.

Respuesta por genotipo basal: De los 183 pacientes con datos basales, el 30% albergaba virus con una sustitución en Q148 y el 33% no tenía ninguna sustitución de resistencia primaria a INSTI (T66A/I/K, E92Q/V, Y143R/C/H, Q148H/R/K y N155H) en la visita basal pero tenían evidencias genotípicas históricas de sustituciones de resistencia a INSTI, evidencias fenotípicas de resistencia a elvitegravir o raltegravir o evidencias genotípicas de sustituciones de resistencia a INSTI al momento de la selección.

Se analizaron las tasas de respuesta por genotipo basal usando un análisis "como tratado" a la semana 48 (n = 175) (Tabla 5). La tasa de respuesta en la semana 48 para regímenes que contenían dolutegravir fue del 47% (24 de 51) cuando tenían

GileadSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



sustituciones Q148 en la visita basal; siempre estuvo presente la Q148 con sustituciones adicionales de resistencia a INSTI (Tabla 5). Adicionalmente, se observó una respuesta virológica disminuida del 40% (6 de 15) cuando en la visita basal estaban presentes las sustituciones E157Q o K junto con otras sustituciones de resistencia a INSTI pero sin sustitución Q148H o R.

Tabla 5. Respuesta por genotipo basal de integrasa en pacientes con tratamiento previo con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa en el estudio VIKING-3

Genotipo basal	Semana 48 (< 50 copias/ml) n= 175
Respuesta global	66% (116/175)
Sin sustitución Q148 ^a	74% (92/124)
Q148H/R + G140S/A/C sin sustitución adicional de resistencia a INSTI ^b	61% (17/28)
Q148H/R + ≥ 2 sustituciones de resistencia a INSTI ^{b, c}	29% (6/21)

^a Incluye la sustitución de resistencia a INSTI Y143R/C/H y N155H.

^b Las sustituciones de resistencia a INSTI incluyeron T66A, L74I/M, E138A/K/T, G140S/A/C, Y143R/C/H, E157Q, G163S/E/K/Q o G193E/R. Dos sujetos adicionales tuvieron genotipos basales de Q148Q/R más L74L/I/M (falla virológica) y Q148R más E138K (respondedor).

^c La vía más común con Q148H/R + 2 o más sustituciones de resistencia a INSTI tenía sustituciones Q148+G140+E138 (n = 16).

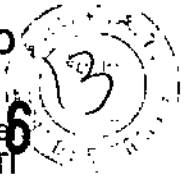
Respuesta por fenotipo basal: Se analizaron las tasas de respuesta por fenotipo basal usando un análisis "como tratado" usando todos los pacientes que tuvieran fenotipo basal disponible a la semana 48 (n = 163) (Tabla 6). Estos grupos fenotípicos basales se basan en los pacientes enrolados en el estudio VIKING-3 y no se prevé que representen puntos de corte definitivos de susceptibilidad clínica para dolutegravir. Los datos se proporcionan para guiar a los médicos sobre la probabilidad de éxito virológico basado en la susceptibilidad pretratamiento a dolutegravir en pacientes resistentes a INSTI.

Tabla 6. Respuesta por fenotipo basal de dolutegravir (cambio en veces desde la referencia) en pacientes con tratamiento previo con un inhibidor de transferencia de cadenas de la integrasa en el estudio VIKING-3

Fenotipo basal de dolutegravir (Cambio en veces desde la referencia)	Respuesta en la Semana 24 (<50 copias/ml) n del subconjunto = 163
Respuesta global	64% (104/163)
Cambio <3 veces	72% (86/116)
Cambio de 3 a <10 veces	53% (18/34)
Cambio ≥10 veces	23% (3/13)

Resistencia a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa derivada del tratamiento: En el estudio VIKING-3 hubo 50 pacientes con falla virológica en el régimen de dolutegravir dos veces al día con un ARN del VIH-1 mayor a 400 copias/ml al momento del fracaso, semana 48 o más, o en el último punto del estudio. En el análisis de la semana 48 se incluyeron 39 pacientes con falla virológica con datos de resistencia. En el análisis de resistencia de la semana 48, el 85% (33/39) de los pacientes con falla virológica tuvo sustituciones de resistencia a INSTI derivadas del

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



9206

tratamiento en sus aislamientos. La sustitución de resistencia a INSTI derivadas de tratamiento más frecuente fue la T97A. Otras sustituciones de resistencia a INSTI derivadas frecuentemente incluyeron L74M, I o V, E138K o A, G140S, Q148H, R o K, M154I o N155H. En los aislamientos de 1 a 3 pacientes aparecieron sustituciones E92Q, Y143R o C/H, S147G, V151A y E157E/Q en cada uno. En los aislamientos con sustituciones de resistencia a INSTI derivadas al momento del fracaso, la mediana del cambio de dolutegravir en veces, desde la referencia fue de 61 veces (rango: 0,75 a 209) (n = 33). También apareció resistencia a uno o más fármacos de base en el régimen con dolutegravir dos veces al día en el 49% (19 de 39) de los pacientes del análisis de resistencia de la semana 48.

Resistencia cruzada: Cepas de VIH-1 y VIH-2 mutantes de sitio dirigido resistentes a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: Se evaluó la susceptibilidad de dolutegravir contra 60 virus del VIH-1 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI (28 con sustituciones únicas y 32 con 2 o más sustituciones) y 6 virus del VIH-2 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI. Las sustituciones únicas de resistencia a INSTI T66K, I151L y S153Y confirieron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir mayor a 2 veces (rango: 2,3 veces a 3,6 veces de la referencia). Las combinaciones de sustituciones múltiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R o K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 y las sustituciones en E138/G140/Q148 mostraron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir mayor a 2 veces (rango: 2,5 veces a 21 veces de la referencia). En las mutantes del VIH-2, las combinaciones de sustituciones A153G/N155H/S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D confirieron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 4 veces y las E92Q/N155H y G140S/Q148R mostraron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 8,5 veces a 17 veces, respectivamente.

Cepas resistentes a inhibidores de la transcriptasa reversa y a inhibidores de proteasas: Comparado con la cepa de tipo salvaje, dolutegravir demostró una actividad antiviral equivalente contra 2 clones mutantes del VIH-1 resistentes a NNRTI, 3 resistentes a NRTI y 2 resistentes a PI.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de **TIVICAY**[®] se basa en los análisis de los datos de 3 estudios, SPRING-2 (ING113086), SINGLE (ING114467) y FLAMINGO (ING114915) en pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo (n = 2.125); 1 estudio, SAILING (ING111762), en pacientes infectados por el VIH-1 con tratamiento previo sin tratamiento previo con INSTI (n = 715); y del estudio VIKING-3 (ING112574) en pacientes infectados por el VIH-1 tratados previamente con INSTI (n = 183). El uso de **TIVICAY**[®] en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores se basa en la evaluación de la seguridad, farmacocinética y eficacia durante 24 semanas en un estudio multicéntrico y abierto en pacientes (n = 23) sin resistencia a INSTI.

Pacientes adultos

En el estudio SPRING-2, 822 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de **TIVICAY**[®] 50 mg una vez al día o bien raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos combinados con un tratamiento dual de NRTI en dosis fijas [sulfato de abacavir y lamivudina (KIVEXA[®]) o bien emtricitabina/tenofovir (TRUVADA[®])]. En los análisis de eficacia y seguridad se incluyeron 808 pacientes. En la visita basal, la mediana de la edad de los pacientes era de 36 años, 13% eran mujeres, 15% no eran blancos, 11% con coinfección por el virus de la hepatitis B y/o C, 2% de Clase CDC C (SIDA), 28% tenía más de 100.000 copias/ml de ARN del VIH-1, 48% tenía un recuento de células CD4+ menor a 350 células/mm³ y 39% recibió KIVEXA[®]; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scarserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



9296

En el estudio SINGLE, 833 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de **TIVICAY**[®] 50 mg una vez al día con dosis fijas de sulfato de abacavir y lamivudina (**KIVEXA**[®]) o bien dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir (**ATRIPLA**[®]). En la visita basal, la mediana de la edad de los pacientes fue de 35 años, 16% eran mujeres, 32% no eran blancos, 7% con coinfección por el virus de la hepatitis C (se excluyó la coinfección por el virus de la hepatitis B), 4% de Clase CDC C (SIDA), 32% tenía más de 100.000 copias/ml de ARN del VIH-1 y 53% tenía un recuento de células CD4+ menos de 350 células/mm³; estas características eran similares entre los grupos de tratamiento.

En la Tabla 7 se proporcionan los resultados de los estudios SPRING-2 (96 semanas) y SINGLE (análisis de período abierto a la semana 144, a continuación del período de 96 semanas doble ciego). La tabulación lado a lado es para simplificar la presentación; debido a los diferentes diseños de los estudios, no deben realizarse comparaciones directas.

Tabla 7. Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en los estudios SPRING-2 (96 semanas) y SINGLE en la semana 144 (Algoritmo breve)

	SPRING-2 Semana 96		SINGLE Semana 144	
	TIVICAY [®] 50 mg 1 vez al día + 2 NRTI (n = 403)	Raltegravir 400 mg 2 veces al día + 2 NRTI (n = 405)	TIVICAY [®] 50 mg + KIVEXA [®] 1 vez al día (n = 414)	ATRIPLA [®] 1 vez al día (n = 419)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	82%	78%	71%	63%
Diferencia del tratamiento ^a	4,9% (IC 95%: 0,6, 10,3%) ^d		8,3% (IC 95%: 2,0%; 14,6%) ^e	
Falta de respuesta virológica	5%	10%	10%	7%
Datos en ventana no <50 copias/ml	1%	3%	4%	<1%
Discontinuado por falta de eficacia	2%	3%	3%	3%
Discontinuado por otros motivos mientras no suprimido	<1%	3%	3%	4%
Cambios en el régimen ART	<1%	<1%	0	0
Sin datos virológicos	12%	12%	18%	30%
<u>Motivos</u>				
Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por evento adverso o muerte ^b	2%	2%	4%	14%
Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por otros motivos ^c	8%	9%	12%	13%
Datos faltantes durante la ventana pero siguen en el estudio	2%	<1%	2%	3%
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml por categoría basal				

JS

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P.18464
APODERADA



Carga viral plasmática (copias/ml)				
≤100.000	84%	83%	73%	64%
>100.000	79%	63%	69%	61%
Sexo				
Hombres	84%	79%	72%	66%
Mujeres	70%	68%	69%	48%
Raza				
Blanca	83%	78%	72%	71%
Afroamericanos/ Herencia africana/ Otros	77%	75%	71%	47%

^a Ajustado por factores de estratificación pre-especificados

^b Incluye pacientes que suspendieron por un evento adverso o muerte en cualquier momento si esta no produjo datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana de análisis.

^c Otros incluye motivos como retiro de consentimiento, pérdida de seguimiento, mudanza o desvío de protocolo.

^d Se evaluó el punto final primario a la semana 48 y la tasa de éxito virológico fue del 88% en el grupo que recibió **TIVICAY**[®] y 86% en el grupo de raltegravir, con una diferencia de tratamiento del 2,6% y (-1,9%, 7,2%) de IC 95%.

^e El punto final primario fue evaluado a la semana 48 y la tasa de éxito virológico fue de 88% en el grupo que recibió **TIVICAY**[®] y 81% en el grupo de ATRIPLA, con una diferencia de tratamiento de 7,4% y (2,5%, 12,3%) de IC 95%.

SPRING-2: Los resultados virológicos también fueron comparables entre las características basales, incluyendo recuento de linfocitos CD4+, edad y uso de KIVEXA[®] o TRUVADA[®] como régimen de NRTI de base. La mediana del cambio en los recuentos de CD4+ desde la visita basal fue de 276 células/mm³ en el grupo de **TIVICAY**[®] y 264 células/mm³ en el grupo de raltegravir a las 96 semanas.

No hubo resistencia derivada del tratamiento a dolutegravir o al régimen NRTI de base.

SINGLE: Las diferencias de los tratamientos se mantuvieron entre las características basales, incluyendo carga viral basal, recuento de linfocitos CD4+, edad, género y raza.

La media ajustada de los cambios en los recuentos de CD4+ desde la visita basal fue de 378 células/mm³ en el grupo que recibía **TIVICAY**[®] + KIVEXA[®] y de 332 células/mm³ en el grupo con ATRIPLA[®] a las 144 semanas. La diferencia ajustada entre las ramas de tratamiento y el IC del 95% fue de 46,9 células/mm³ (15,6 células/mm³, 78,2 células/mm³) (ajustada por factores de estratificación preespecificados: ARN del VIH-1 basal y recuento basal de linfocitos CD4+).

No hubo resistencia derivada del tratamiento a dolutegravir, abacavir o lamivudina.

FLAMINGO: En el estudio FLAMINGO, 485 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de **TIVICAY**[®] 50 mg una vez al día (n= 243) o darunavir + ritonavir 800 mg/ 100 mg una vez al día (n= 242), ambos en combinación con un régimen de base NRTI elegido por el investigador [ya sea una combinación de dosis fija de abacavir y lamivudina (KIVEXA[®]) o una combinación de dosis fija de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (TRUVADA)]. Se incluyeron 484 pacientes en el análisis de seguridad y eficacia. Al inicio, la mediana de la edad de los pacientes fue 34 años, 15% mujeres, 28% no blancos, 10% tenía coinfección por hepatitis B y/o C, 3% eran Clase CDC C (SIDA), 25% tenía un ARN del VIH-1 mayor a 100.000 copias/ml y 35% tenía un recuento de CD4+ menor a 350 células/mm³; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. En general, la tasa de respuesta en algoritmo breve a la semana 96 fue 80% para **TIVICAY**[®] y 68% para darunavir/ritonavir. La proporción de pacientes que fueron no respondedores (RNA de HIV-1

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



mayor o igual a 50 copias/ml) a la semana 96 fue de 8% y 12% en la ramas de **TIVICAY®** y darunavir+ ritonavir, respectivamente; no se dispuso de datos virológicos para el 12% y 21% de los pacientes tratados con **TIVICAY®** y darunavir+ ritonavir, respectivamente. La diferencia de tasa global de respuesta ajustada en proporción e IC 95% fue 12,4% (4,7%, 20,2%). No se observaron sustituciones de resistencia primarias derivadas del tratamiento en ninguno de los grupos de tratamiento.

Pacientes con tratamiento previo que nunca recibieron inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: En el estudio internacional, multicéntrico y doble ciego (SAILING), 719 adultos infectados por el VIH-1 tratados previamente con antirretrovirales fueron aleatorizados y recibieron ya sea **TIVICAY®** 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día con un régimen de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes, incluyendo al menos un agente completamente activo. En los análisis de eficacia y seguridad se incluyeron 715 pacientes. En la visita basal, la mediana de la edad fue de 43 años, 32% eran mujeres, 50% no eran blancos, 16% tenía coinfección por el virus de la hepatitis B y/o C, 46% eran Clase CDC C (SIDA), 20% tenía un ARN del VIH-1 mayor a 100.000 copias/ml y 72% tenía un recuento de CD4+ menor a 350 células/mm³; estas características fueron similares entre grupos de tratamiento. Todos los pacientes tenían al menos resistencia a 2 clases de tratamiento antirretroviral y el 49% de los pacientes tenía al menos resistencia a 3 clases de tratamiento antirretroviral en la visita basal. En la Tabla 8 se muestran los resultados de la semana 48 en el estudio SAILING.

Tabla 8. Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en el estudio SAILING a las 48 semanas (Algoritmo breve)

	TIVICAY® 50 mg 1 vez al día + RB^a (n = 354)	Raltegravir 400 mg 2 veces al día + RB^a (n = 361)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	71%	64%
Diferencia del tratamiento ajustada ^b	7,4% (IC 95%: 0,7%; 14,2%)	
Falta de respuesta virológica	20%	28%
Sin datos virológicos	9%	9%
<u>Motivos</u>		
Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por evento adverso o muerte	3%	4%
Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por otros motivos ^c	5%	4%
Datos faltantes durante la ventana pero siguen en el estudio	2%	1%
Proporción (%) con ARN del VIH-1 <50 copias/ml por categoría basal		
Carga viral plasmática (copias/ml)		
≤50.000 copias/ml	75%	71%
>50.000 copias/ml	62%	47%
Régimen de base		
Sin uso de darunavir	67%	60%
Darunavir con sustituciones primarias del PI	85%	67%
Uso de darunavir sin sustituciones primarias del PI	69%	70%
Sexo		
Hombres	70%	66%

Handwritten signature/initials

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



Mujeres	74%	60%
Raza		9 2 9 6
Blanca	75%	71%
Afroamericano/Herencia africana/ Otros	67%	57%

^a RB = Régimen de base. El régimen de base se restringía a menos o igual a 2 tratamientos antirretrovirales al menos con 1 agente completamente activo.

^b Ajustado por factores de estratificación pre-especificados.

^c Otros motivos como retiro de consentimiento, pérdida de seguimiento, mudanza o desvío de protocolo.

Las diferencias de tratamiento se mantuvieron en las características basales incluyendo recuento de linfocitos CD4+ y edad.

La media de los cambios en los recuentos de CD4+ desde la visita basal fue de 162 células/mm³ en el grupo que recibía **TIVICAY**[®] y de 153 células/mm³ en el grupo con raltegravir.

Pacientes con tratamiento previo que incluyen inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: El estudio VIKING-3 evaluó el efecto de **TIVICAY**[®] 50 mg dos veces al día durante 7 días de monoterapia funcional seguida por una terapia de base optimizada (TBO) con continuidad del tratamiento con **TIVICAY**[®] 50 mg dos veces al día.

En el estudio multicéntrico, abierto y de rama única VIKING-3, 183 adultos infectados por el VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo y fracaso virológico con evidencia actual o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir recibieron **TIVICAY**[®] 50 mg dos veces al día con el régimen de base actualmente fallido durante 7 días y luego recibieron **TIVICAY**[®] con la TBO a partir del día 8. Se enrolaron 183 pacientes en total: 133 pacientes con resistencia a INSTI en la selección y 50 pacientes sólo con evidencia histórica de resistencia (y no al momento de la selección). En la visita basal, la mediana de la edad de los pacientes era de 48 años; 23% eran mujeres, 29% no eran blancos y 20% tenía coinfección por el virus de la hepatitis B y/o C. La mediana del recuento de linfocitos CD4+ basales era de 140 células/mm³, la mediana de la duración del tratamiento antirretroviral previo era de 13 años y el 56% era Clase CDC C. En la visita basal, los pacientes mostraban resistencia a clases múltiples de antirretrovirales: 79% tenía 2 o más sustituciones mayores a NRTI, 75% 1 o más a NNRTI y 71% 2 o más a IP; el 62% tenía virus con tropismo no R5.

La media de la disminución del ARN del VIH-1 basal en el día 8 (criterio de valoración primario) fue de 1,4 log₁₀ (IC 95%: 1,3 log₁₀, 1,5 log₁₀). La respuesta en la semana 48 se vio afectada por las sustituciones de INSTI (Ver **MICROBIOLOGÍA**).

Luego de la fase con monoterapia funcional, los pacientes tenían la oportunidad de reoptimizar su régimen de base si era posible. Los resultados virológicos en la semana 48 del estudio VIKING-3 se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados virológicos del tratamiento del estudio VIKING-3 en la Semana 48 (Algoritmo breve)

	TIVICAY[®] 50 mg 2 veces al día + TBO (n = 183)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	63%
Falta de respuesta virológica	32%
Sin datos virológicos	
Motivos	
Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por evento adverso o muerte	3%
Proporción (%) con ARN del VIH-1 <50 copias/ml por categoría basal	

Handwritten mark resembling a stylized 'A' or 'S'.



Sexo	
Hombres	63%
Mujeres	64%
Raza	
Blanca	63%
Afroamericano/ Herencia africana/ Otros	64%

Los pacientes que albergaban virus con sustituciones Q148 y sustituciones adicionales secundarias asociadas a Q148 también tuvieron una respuesta reducida en la semana 48 de forma escalonada (Ver **MICROBIOLOGÍA**).

La mediana del cambio en el recuento de linfocitos CD4+ desde la visita basal fue de 80 células/mm³ en la semana 48.

Pacientes pediátricos

IMPAACT P1093 es un estudio de Fase 1/2 de 48 semanas, multicéntrico y abierto para evaluar los parámetros farmacocinéticos, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de **TIVICAY**[®] en regímenes de tratamiento combinado en lactantes, niños y adolescentes infectados por el VIH-1.

El estudio inicial de selección de dosis incluyó una evaluación farmacocinética intensiva en 10 pacientes sin tratamiento previo con INSTI (de 12 a 18 años de edad). La selección de dosis se basó en lograr exposiciones plasmáticas y concentraciones valle de dolutegravir similares a las observadas en adultos. Luego de seleccionar la dosis se enrolaron otros 13 pacientes para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo. Estos 23 pacientes tenían una media de edad de 14 años (rango: 12 a 17), un 78% eran mujeres y el 52% eran de raza negra. En la visita basal, la media del ARN plasmático del VIH-1 fue de 4,3 log₁₀ copias/ml, la mediana del recuento de linfocitos CD4+ fue de 466 células/mm³ (rango: 11 a 1.025) y la mediana del porcentaje de CD4+ fue del 22% (rango: 1% a 39%). En general, el 17% tenía más de 50.000 copias/ml de ARN plasmático basal del VIH-1 y el 39% tenía una clasificación clínica de VIH del CDC de categoría C. La mayoría de los pacientes había usado previamente al menos 1 NNRTI (52%) o 1 PI (78%).

A las 24 semanas, el 70% de los pacientes tratados con **TIVICAY**[®] una vez al día (35 mg: n = 4; 50 mg: n = 19) más una TBO logró una carga viral menor a 50 copias/ml. La mediana del aumento del recuento de linfocitos CD4+ (porcentaje) desde la visita basal hasta la semana 24 fue de 63 células/mm³ (5%).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de **TIVICAY**[®] pueden tomarse con o sin alimentos.

Adultos

Tabla 10. Dosificación de TIVICAY[®] recomendada en pacientes adultos

Población	Dosis recomendada
Sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin experiencia a INSTI	50 mg una vez al día
Sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin experiencia a INSTI administrado concomitantemente con ciertos inductores de UGT1A o CYP3A (ver Interacciones para conocer los inductores relevantes)	50 mg dos veces al día
Tratamiento previo con INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o con sospecha clínica de resistencia a INSTI ^a (Ver MICROBIOLOGÍA)	50 mg dos veces al día

^a Si es posible, deben considerarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos (Ver **Interacciones**)

J

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



No se ha evaluado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 50 mg dos veces al día.

Pacientes pediátricos

Sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin experiencia a INSTI: La dosis de **TIVICAY®** recomendada en pacientes pediátricos a partir de los 12 años y con un peso de al menos 40 kg es de 50 mg administrados por vía oral una vez al día.

Si se administra concomitantemente con ciertos inductores UGT1A o CYP3A4, entonces la dosis de **TIVICAY®** recomendada es de 50 mg dos veces al día (ver **Interacciones** para conocer los inductores relevantes).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **TIVICAY®** en pacientes pediátricos menores de 12 años o que pesen menos de 40 kg ni en pacientes pediátricos tratados previamente con INSTI y con sospecha clínica o documentada de resistencia a otros INSTI (raltegravir, elvitegravir).

CONTRAINDICACIONES

TIVICAY® está contraindicado en pacientes:

- Con una reacción de hipersensibilidad previa a dolutegravir (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Que reciben dofetilida debido a la posibilidad de concentraciones plasmáticas elevadas de dofetilida y al riesgo de eventos serios y/o potencialmente fatales (Ver **INTERACCIONES**)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y en ocasiones disfunción orgánica, incluyendo daño hepático. Los eventos se informaron en menos del 1% de los pacientes que recibieron **TIVICAY®** en estudios clínicos de Fase 3. Si aparecen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo- pero no estando limitado a- erupción cutánea severa o erupción cutánea acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas o descamación cutánea, ampollas o lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad respiratoria), suspender **TIVICAY®** y otros agentes sospechosos de inmediato. Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse un tratamiento apropiado. La demora en suspender el tratamiento con **TIVICAY®** u otros agentes sospechosos luego del inicio de la hipersensibilidad puede causar reacciones potencialmente fatales. **TIVICAY®** está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad previas a dolutegravir.

Efectos sobre los parámetros bioquímicos hepáticos séricos en pacientes con coinfección por hepatitis B ó C.

Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeorar o desarrollar aumentos de las transaminasas con el uso de **TIVICAY®** (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). En algunos casos, los aumentos de las transaminasas fueron compatibles con un síndrome de reconstitución inmune o con una reactivación de la hepatitis B, sobre todo en los casos de retiro del tratamiento contra la hepatitis. En pacientes con enfermedad hepática subyacente como hepatitis B o C se recomienda realizar análisis de laboratorio apropiados antes de comenzar el tratamiento y monitorear la aparición de hepatotoxicidad durante el tratamiento con **TIVICAY®**.

Redistribución grasa

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.B. 18464
 APODERADA

En pacientes que reciben terapia antirretroviral se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario y "aspecto cushingoide". En la actualidad se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo **TIVICAY**[®], se ha informado el síndrome de reconstitución inmune. Durante la primera fase de tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis), los cuales pueden requerir evaluaciones y tratamientos adicionales.

También se han informado casos de trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo transcurrido hasta su inicio es más variable y puede ocurrir varios meses después de comenzar el tratamiento.

Interacciones

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Dolutegravir inhibió *in vitro* al transportador renal de cationes orgánicos, OCT2 ($Cl_{50} = 1,93 \mu M$) y el transportador de extrusión de múltiples drogas y toxinas (MATE por sus siglas en inglés) 1 ($Cl_{50} = 6,34 \mu M$). *In vivo*, dolutegravir inhibe la secreción tubular de creatinina por inhibición del OCT2 y potencialmente MATE1. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las drogas eliminadas vía OCT2 o MATE1 (dofetilida y metformina, Tabla 11) (Ver **CONTRAINDICACIONES**)

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales, el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 ($Cl_{50} = 2,12 \mu M$) y OAT3 ($Cl_{50} = 1,97 \mu M$). Sin embargo, *in vivo*, dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de tenofovir o paraaminohipurato, sustratos de OAT1 y OAT3.

In vitro, dolutegravir no inhibió (Cl_{50} mayor a $50 \mu M$) los siguientes: citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, glucoproteína P (P-gp), proteína de resistencia al cáncer mamario (BCRP), bomba exportadora de sales biliares (BSEP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, proteína de resistencia multimedicamentosa (MRP) 2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 ni al CYP3A4. Basado en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

En los estudios de interacción medicamentosa, dolutegravir no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: daclatasvir, tenofovir, metadona, midazolam, rilpivirina y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol. Usando comparaciones entre los estudios de los datos farmacocinéticos históricos para cada fármaco interactuante, dolutegravir no pareció afectar la farmacocinética de los siguientes fármacos: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir y boceprevir.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir



Dolutegravir es metabolizado por UGT1A1 con cierta contribución del CYP3A. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, BCRP y P-gp *in vitro*. Los fármacos que inducen aquellas enzimas y transportadores pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir.

La administración concomitante de dolutegravir y otros fármacos que inhiben estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir.

Etravirina disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero el efecto de etravirina se mitigó con la administración concomitante de lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir y se espera que se mitigue con atazanavir/ritonavir (Tabla 11) (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**)

In vitro, dolutegravir no fue sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, tenofovir, boceprevir, daclatasvir, prednisona, rifabutin y omeprazol no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas

La Tabla 11 proporciona las recomendaciones clínicas resultantes de las interacciones medicamentosas con **TIVICAY®**. Estas recomendaciones se basan en los estudios de interacción medicamentosa o bien en las interacciones anticipadas debidas a la magnitud de interacción esperada y a la posibilidad de eventos adversos serios o pérdida de eficacia (Ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Tabla 11. Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas: Es posible que se recomienden modificaciones de la dosis o del régimen basado en los estudios de interacción medicamentosa o en las interacciones anticipadas (Ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir y/o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales anti-VIH1		
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Etravirina ^a	↓Dolutegravir	No se recomienda el uso de TIVICAY® con etravirina sin administrar en forma concomitante atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir.
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Efavirenz ^a	↓Dolutegravir	Ajustar la dosis de TIVICAY® a 50 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo o en pacientes con tratamiento previo sin INSTI. En los pacientes tratados previamente con INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de

J-3

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 13464
APODERADA



		resistencia a INSTI, deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos ^b .
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Nevirapina ^a	↓Dolutegravir	Evitar la administración concomitante de nevirapina porque no existen datos suficientes como para hacer recomendaciones de dosificación.
Inhibidor de proteasa: Fosamprenavir/ritonavir ^a Tipranavir/ritonavir ^a	↓Dolutegravir	En pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo sin INSTI ajustar la dosis de TIVICAY [®] a 50 mg dos veces al día. En pacientes tratados previamente con INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos ^b .
Otros agentes		
Carbamacepina ^a	↓Dolutegravir	Ajustar la dosis de TIVICAY [®] a 50 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo o pacientes con tratamiento previo sin experiencia con INSTI. Usar un tratamiento alternativo que no incluya carbamacepina cuando sea posible en pacientes con experiencia con INSTI con ciertas sustituciones de resistencia a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI ^b .
Oxcarbacepina Fenitoína Fenobarbital Hipérico/ Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓Dolutegravir	Evitar la administración concomitante con TIVICAY [®] porque no existen datos suficientes como para hacer recomendaciones.
Medicaciones que contienen cationes polivalentes (por ej. Mg o Al) Antiácidos ^a o laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos amortiguados	↓Dolutegravir	Administrar TIVICAY [®] 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos que contengan cationes polivalentes.

AC



<p>Suplementos orales de calcio o hierro, incluyendo multivitamínicos conteniendo calcio o hierro^a</p>	<p>↓Dolutegravir</p>	<p>Administrar TIVICAY® 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos que contengan calcio o hierro. Alternativamente, se puede tomar TIVICAY® y suplementos de hierro o calcio juntos con alimentos.</p>
<p>Metformina</p>	<p>↑Metformina</p>	<p>Cuando se utiliza en forma conjunta, limitar la dosis diaria total de metformina a 1000 mg ya sea cuando se inicia metformina o TIVICAY®. Cuando se discontinúa TIVICAY®, se puede requerir un ajuste de la dosis de metformina. Se recomienda monitorear la glucosa sanguínea cuando se inicia el uso concomitante y luego del retiro de TIVICAY®.</p>
<p>Rifampicina^a</p>	<p>↓Dolutegravir</p>	<p>En pacientes sin tratamiento previo o experimentados con tratamiento previo sin experiencia a INSTI ajustar la dosis de TIVICAY® a 50 mg dos veces al día.</p> <p>Si es posible, en pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI usar otras alternativas a la rifampicina^b.</p>

^a Ver el grado de interacción en **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS** (ver Tablas 3 y 4).

^b Las menores exposiciones a dolutegravir observadas en pacientes tratados previamente con INSTI (con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI (Ver **MICROBIOLOGÍA**) al administrarlo conjuntamente con ciertos inductores puede causar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a **TIVICAY**® u otros agentes antirretrovirales administrados concomitantemente.

Toxicología experimental

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: Se realizaron estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratones y ratas con dolutegravir. Se administraron dosis de hasta 500 mg/kg en ratones y de hasta 50 mg/kg en ratas. En ratones, no se observaron aumentos significativos de la incidencia de neoplasias relacionadas al fármaco con las dosis máximas evaluadas que produjeron exposiciones de AUC de dolutegravir aproximadamente 14 veces superiores a las de los seres humanos con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día. En ratas, no se observaron aumentos de la incidencia de neoplasias relacionadas al fármaco con la dosis máxima evaluada, que produjo exposiciones de

AUC de dolutegravir 10 veces y 15 veces superiores a las de los seres humanos en machos y hembras respectivamente con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día.

Mutagénesis: Dolutegravir no fue genotóxico en el ensayo de mutación bacteriana reversa, en el ensayo de linfoma de ratón ni en el ensayo de micronúcleos de roedores in vivo.

Deterioro de la fertilidad: En un estudio llevado a cabo en ratas, no hubo efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad con dolutegravir hasta los 1.000 mg/kg/día. Esta dosis se asocia con una exposición que es aproximadamente 24 veces mayor que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: Categoría B. No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en seres humanos y en los estudios en animales se ha demostrado que dolutegravir atraviesa la placenta, este fármaco debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Datos en animales: Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 27 veces la dosis en seres humanos de 50 mg dos veces al día y no revelaron ninguna evidencia de alteraciones en la fertilidad o daño fetal producido por **TIVICAY®**.

La administración oral de dolutegravir en ratas preñadas con dosis de hasta 1.000 mg/kg por día, aproximadamente 27 veces la exposición clínica en seres humanos de 50 mg dos veces al día basado en el AUC, desde el día 6 al 17 de gestación no produjo toxicidad materna, toxicidad del desarrollo ni teratogenicidad.

La administración oral de dolutegravir a conejas preñadas en dosis de hasta 1.000 mg/kg por día, aproximadamente 0,4 veces la exposición clínica en seres humanos de 50 mg dos veces al día basado en el AUC, desde el día 6 al 18 de gestación no produjo toxicidad del desarrollo ni teratogenicidad. En conejas, con dosis de 1.000 mg/kg se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos, escasa/nula diuresis o defecación, supresión del aumento de peso).

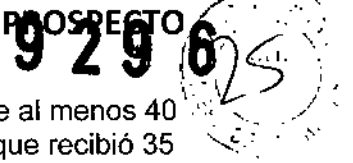
Lactancia

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. recomiendan que las madres con infección por VIH-1 de los Estados Unidos no amamenten a sus lactantes para evitar el riesgo de transmisión posnatal de la infección por el VIH-1. Los estudios en ratas lactantes y sus progenies indican la presencia de dolutegravir en la leche de las ratas. Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de transmisión del VIH y a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes que son amamantados, **instruir a las madres de no amamantar.**

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de **TIVICAY®** no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años o con un peso menor de 40 kg, ni en ningún paciente pediátrico tratado previamente con INSTI y con sospecha clínica o documentada de resistencia a otros INSTI (raltegravir, elvitegravir).

Se evaluó la seguridad y las respuestas virológicas e inmunológicas en 23 pacientes con tratamiento previo sin INSTI e infección por el VIH-1 de 12 hasta < 18 años de edad que recibieron **TIVICAY®** en un estudio abierto y multicéntrico de determinación de dosis, IMPAACT P1093 (Ver **REACCIONES ADVERSAS, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, ESTUDIOS CLÍNICOS**).



Los parámetros farmacocinéticos, evaluados en 9 sujetos con un peso de al menos 40 kg que recibieron 50 mg por día y en 1 paciente (con un peso de 37 kg) que recibió 35 mg una vez al día, fueron similares a los de los adultos que recibieron 50 mg una vez al día. Ver las recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad y con un peso de al menos 40 kg en **POSOLOGÍA Y**

ADMINISTRACIÓN. La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en adultos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**)

Uso geriátrico

Los estudios clínicos con **TIVICAY®** no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la administración de **TIVICAY®** en pacientes ancianos debe realizarse con cuidado dada la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**)

Insuficiencia hepática

No se observó ninguna diferencia farmacocinética clínicamente importante entre pacientes con insuficiencia hepática moderada y pacientes equivalentes sanos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Puntaje de Child-Pugh A o B). No se estudió el efecto de la insuficiencia hepática severa (Puntaje de Child-Pugh C) sobre la farmacocinética de dolutegravir. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **TIVICAY®** en pacientes con insuficiencia hepática severa (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**)

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de dolutegravir fueron menores en pacientes con insuficiencia renal severa en comparación con las de los controles equivalentes sanos. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en pacientes sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin INSTI con insuficiencia renal leve, moderada o severa, o en pacientes tratados previamente con INSTI (con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI) con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes tratados previamente con INSTI [con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI (Ver **MICROBIOLOGÍA**)] con insuficiencia renal severa, ya que la disminución de las concentraciones de dolutegravir pueden causar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a **TIVICAY®** u otros agentes antirretrovirales administrados en forma concomitante (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). No se estudió dolutegravir en pacientes sometidos a diálisis.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas (eventos adversos considerados causalmente relacionados por el investigador o RAM) se detallan en otras secciones del *prospecto*:

- Reacciones de hipersensibilidad (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Efectos sobre los parámetros bioquímicos hepáticos séricos en pacientes con coinfección por hepatitis B o C (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Redistribución de grasa (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Síndrome de reconstitución inmune (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variables, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las frecuencias en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las frecuencias observadas en la práctica.

GlaxoSmithKline Argentina S.A
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



Reacciones adversas medicamentosas (RAM) derivadas del tratamiento:

Pacientes sin tratamiento previo: La evaluación de seguridad de **TIVICAY®** en pacientes con infección por el VIH-1 sin tratamiento previo se basa en los análisis de los datos de 2 estudios internacionales, multicéntricos y doble ciegos, **SPRING-2** (ING113086) y **SINGLE** (ING114467), y datos del estudio internacional, multicéntrico, abierto **FLAMINGO** (ING114915).

En el estudio **SPRING-2**, se aleatorizaron 822 pacientes y recibieron al menos 1 dosis de **TIVICAY®** 50 mg una vez al día o bien raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos combinados con un tratamiento con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI) en dosis fijas [ya sea sulfato de abacavir y lamivudina (**KIVEXA®**) o emtricitabina/tenofovir (**TRUVADA®**)]. En los análisis de eficacia y seguridad se incluyeron 808 pacientes. Luego de 96 semanas, en ambas ramas de tratamiento, la tasa de eventos adversos que causaron la suspensión fue del 2%.

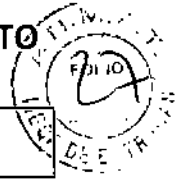
En el estudio **SINGLE**, se aleatorizaron 833 pacientes y recibieron al menos 1 dosis de **TIVICAY®** 50 mg con sulfato de abacavir y lamivudina (**KIVEXA®**) una vez al día en dosis fijas o bien efavirenz/emtricitabina/tenofovir (**ATRIPLA**) una vez al día en dosis fijas (el tratamiento en estudio fue ciego hasta la semana 96 y abierto de la semana 96 a la semana 144). Luego de 144 semanas, las tasas de eventos adversos que causaron la suspensión del tratamiento fueron del 4% en los pacientes que recibieron **TIVICAY®** 50 mg una vez al día + **KIVEXA®** y del 14% en los pacientes que recibieron **ATRIPLA®** una vez al día.

En la Tabla 12 se proporcionan las RAM de intensidad moderada a severa derivadas del tratamiento observadas en al menos 2% de los pacientes en cada una de las ramas de tratamiento en los estudios **SPRING-2** y **SINGLE**. La tabulación lado a lado es para simplificar la presentación; debido a los diferentes diseños de los estudios, no deben realizarse comparaciones directas entre los estudios.

Tabla 12. Reacciones adversas medicamentosas derivadas del tratamiento de intensidad al menos moderada (Grados 2 a 4) y frecuencia ≥2% en pacientes sin tratamiento previo en los estudios **SPRING-2 (análisis de la semana 96) y **SINGLE** (análisis de la semana 144)**

Clase de sistema orgánico/termino preferido	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY® 50 mg 1 vez al día + 2 NRTI (N = 403)	Raltegravir 400 mg 2 veces al día + 2 NRTI (N = 405)	TIVICAY® 50 mg + KIVEXA® 1 vez al día (N = 414)	ATRIPLA® 1 vez al día (N = 419)
Psiquiátrico				
Insomnio	<1%	<1%	3%	3%
Depresión	<1%	<1%	1%	2%
Sueños anormales	<1%	<1%	<1%	2%
Sistema nervioso				
Mareos	<1%	<1%	<1%	5%
Cefalea	<1%	<1%	2%	2%
Gastrointestinal				
Náuseas	1%	1%	<1%	3%
Diarrea	<1%	<1%	<1%	2%
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^a	0	<1%	<1%	6%
Desórdenes generales				
Fatiga	<1%	<1%	2%	2%

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODEADA



Oído y laberinto				
Vértigo	0	<1%	0	2%

^a Incluye los términos agrupados: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea pruriginosa y erupción cutánea medicamentosa.

Además, en el estudio SPRING-2 se informó insomnio de Grado 1 en el 1% y menos del 1% de los pacientes que recibieron **TIVICAY**[®] y raltegravir respectivamente; mientras que las frecuencias en el estudio SINGLE fueron del 7% y 4% para **TIVICAY**[®] y **ATRIPLA**[®], respectivamente. Estos eventos no fueron limitantes del tratamiento.

En el estudio multicéntrico y abierto **FLAMINGO**, 243 pacientes recibieron **TIVICAY**[®] 50 mg una vez al día vs 242 pacientes que recibieron darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg una vez al día, ambos en combinación con el régimen NRTI de base elegido por el investigador (**KIVEXA**[®] o **TRUVADA**). En el análisis de seguridad y eficacia se incluyeron 484 pacientes. Luego de 96 semanas, la tasa de eventos adversos que llevaron a suspensión del tratamiento fue del 3% en pacientes que recibieron **TIVICAY**[®] y 6% en pacientes que recibieron darunavir/ritonavir. Las RAM observadas en el estudio **FLAMINGO** fueron generalmente consistentes con las observadas en los estudios SPRING-2 y SINGLE.

Pacientes con tratamiento previo sin inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: En un estudio doble ciego, internacional y multicéntrico (**ING111762**, **SAILING**), 719 adultos con infección por VIH-1 tratados previamente con antirretrovirales fueron aleatorizados y recibieron ya sea **TIVICAY**[®] 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día con un régimen de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes, incluyendo al menos un agente completamente activo. A las 48 semanas, las tasas de eventos adversos que causaron la suspensión fueron del 3% en los pacientes que recibieron **TIVICAY**[®] 50 mg una vez al día + el régimen de base y del 4% en los pacientes que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día + el régimen de base.

La única RAM de intensidad moderada a severa derivada del tratamiento con una frecuencia de al menos 2% en cualquiera de los grupos de tratamiento fue la diarrea, 2% (6 de 354) en los pacientes que recibieron **TIVICAY**[®] 50 mg una vez al día + el régimen de base y 1% (5 de 361) en los pacientes que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día + el régimen de base.

Pacientes con tratamiento previo con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: En un estudio multicéntrico, abierto y de rama única (**ING112574**, **VIKING-3**), 183 adultos con infección por VIH-1 y tratamiento previo con antirretrovirales con fracaso virológico y evidencia actual o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir recibieron **TIVICAY**[®] 50 mg dos veces al día con el régimen de base actualmente fallido durante 7 días y con una terapia de base optimizada desde el día 8. La tasa de eventos adversos que causaron la discontinuación fue del 4% de los pacientes en la semana 48.

Las RAM derivadas del tratamiento en el estudio **VIKING-3** fueron en general similares en comparación con lo observado con la dosis de 50 mg una vez al día en los estudios de Fase 3 en adultos.

Reacciones adversas menos frecuentes observadas en estudios de pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo: Las siguientes RAM ocurrieron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo o con tratamiento previo que recibieron **TIVICAY**[®] en un régimen combinado en cualquier estudio. Estos eventos se incluyeron debido a su seriedad y evaluación de posible relación causal.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scaserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, molestias abdominales, flatulencia, dolor abdominal superior, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis.

Trastornos osteoarticulares: Miositis.

Desórdenes psiquiátricos: ideación suicida, intento de suicidio, comportamiento suicida o suicidio. Estos eventos fueron observados primariamente en pacientes con una historia preexistente de depresión u otras enfermedades psiquiátricas.

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Prurito.

Alteraciones de laboratorio

Pacientes sin tratamiento previo: En la Tabla 13 se presentan alteraciones de laboratorio (Grados 2 a 4) seleccionadas con un grado de empeoramiento desde la visita basal y que representan el peor grado de toxicidad en al menos el 2% de los pacientes. En la Tabla 14 se presenta la media del cambio desde la visita basal observada para valores lipídicos seleccionados. La tabulación lado a lado es para simplificar la presentación; debido a los diferentes diseños de los estudios, no deben realizarse comparaciones directas entre los estudios.

Tabla 13. Alteraciones de laboratorio (Grados 2 a 4) seleccionadas en pacientes sin tratamiento previo en los estudios SPRING-2 (análisis de la semana 96^a) y SINGLE (análisis de la semana 144^a)

Término preferido del parámetro de laboratorio	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY® 50 mg 1 vez al día + 2 NRTI (N = 403)	Raltegravir 400 mg 2 veces al día + 2 NRTI (N = 405)	TIVICAY® 50 mg + KIVEXA® 1 vez al día (N = 414)	ATRIPLA® 1 vez al día (N = 419)
ALT				
Grado 2 (>2,5-5,0 x LSN)	4%	4%	3%	5%
Grado 3 a 4 (>5,0 x LSN)	2%	2%	1%	<1%
AST				
Grado 2 (>2,5-5,0 x LSN)	5%	3%	3%	4%
Grado 3 a 4 (>5,0 x LSN)	3%	2%	1%	3%
Bilirrubina total				
Grado 2 (1,6-2,5 x LSN)	3%	2%	<1%	<1%
Grado 3 a 4 (>2,5 x LSN)	<1%	<1%	<1%	<1%
Creatina quinasa				
Grado 2 (6,0-9,9 x LSN)	2%	5%	5%	3%
Grado 3 a 4 (≥10,0 x LSN)	7%	4%	7%	8%
Hiperglucemia				
Grado 2 (126-250 mg/dl)	6%	6%	9%	6%
Grado 3 (>250 mg/dl)	<1%	2%	2%	<1%
Lipasa				
Grado 2 (>1,5-3,0 x LSN)	7%	7%	11%	11%
Grado 3 a 4 (>3,0 x LSN)	2%	5%	5%	4%

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Soarez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



LSN)				
Neutrófilos totales				
Grado 2 (0,75-0,99 x10 ⁹)	4%	3%	4%	5%
Grado 3 a 4 (<0,75 x 10 ⁹)	2%	2%	3%	3%

LSN = Límite superior de normalidad

Tabla 14. Media de cambio desde la visita basal en los valores de lípidos en ayunas en pacientes sin tratamiento previo de los estudios SPRING-2 (análisis de la semana 96) y SINGLE (análisis de la semana 144)

Término preferido del parámetro de laboratorio	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY [®] 50 mg 1 vez al día + 2 NRTI (N = 403)	Raltegravir 400 mg 2 veces al día + 2 NRTI (N = 405)	TIVICAY [®] 50 mg + KIVEXA [®] 1 vez al día (N = 414)	ATRIPLA [®] 1 vez al día (N = 419)
Colesterol (mg/dl)	8,1	10,1	24,0	26,7
HDL colesterol (mg/dl)	2,0	2,3	5,4	7,2
LDL colesterol (mg/dl)	5,1	6,1	16,0	14,6
Triglicéridos (mg/dl)	6,7	6,6	13,6	31,9

^a De este análisis se excluyeron los pacientes tratados con hipolipemiantes al momento de la visita basal (19 pacientes de cada rama del estudio SPRING-2 y SINGLE: TIVICAY[®]+ KIVEXA[®] n = 30 y ATRIPLA[®] n = 27). Noventa y cuatro pacientes iniciaron un tratamiento hipolipemiante luego de la visita basal; se usaron sus últimos valores en ayunas durante el tratamiento (antes de comenzar con el agente) independientemente de si habían discontinuado dicho agente (SPRING-2: TIVICAY[®] n = 9, raltegravir n = 13; SINGLE: TIVICAY[®]+ KIVEXA[®] n = 36 y ATRIPLA[®]: n = 36).

Las anomalías de laboratorio observadas en el estudio FLAMINGO fueron generalmente consistentes con las observadas en los estudios SPRING-2 y SINGLE.

Pacientes con tratamiento previo sin inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: Las alteraciones de laboratorio observadas en el estudio SAILING fueron en general similares en comparación con lo observado en los estudios en pacientes sin tratamiento previo (SPRING-2 y SINGLE).

Pacientes con tratamiento previo con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: Las alteraciones de laboratorio derivadas del tratamiento más frecuentes (mayor al 5% en los Grados 2 a 4 combinados) observadas en el estudio VIKING-3 a la semana 48 fueron aumento de TGP (9%), TGO (8%), colesterol (10%), creatinquinasa (6%), hiperglucemia (14%) y lipasa (10%). El 2% (4 de 183) de los pacientes tuvo una alteración de laboratorio hematológica de Grado 3 a 4 derivada del tratamiento, siendo la neutropenia [2% (3 de 183)] la más comúnmente informada.

Coinfección por virus de hepatitis B y/o hepatitis C: En los estudios de Fase 3 se permitió el enrolamiento de pacientes con coinfección por virus de hepatitis B y/o C siempre que las pruebas basales de bioquímica hepática no superaran 5 veces el límite superior de normalidad. En general, el perfil de seguridad en los pacientes con coinfección por virus de hepatitis B y/o C fue similar al observado en pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de alteraciones de TGO y TGP fueron superiores en el subgrupo con coinfección por virus de hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento. En los pacientes con coinfección por virus de hepatitis

ACS



B y/o C, en comparación con los pacientes con mono infección por el VIH, tratados con **TIVICAY®** se observaron alteraciones de la TGP de Grado 2 a 4 en el 18% vs. 3% con la dosis de 50 mg una vez al día y del 13% vs. 8% con la dosis de 50 mg dos veces al día. Se observaron aumentos en la bioquímica hepática compatibles con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes con hepatitis B y/o C al inicio del tratamiento con **TIVICAY®**, sobre todo en los casos de retiro del tratamiento contra la hepatitis (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Cambios en la creatinina sérica: Se ha demostrado que dolutegravir aumenta la creatinina sérica por inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). Hubo aumentos de la creatinina sérica dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y permanecieron estables a lo largo de las 96 semanas. En pacientes sin tratamiento previo se observó una media de cambio desde la visita basal de 0,15 mg/dl (rango: 0,32 mg/dl a 0,65 mg/dl) luego de 96 semanas de tratamiento. Los aumentos de la creatinina fueron comparables por los NRTI de base y fueron similares en los pacientes con tratamiento previo.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos

El estudio IMPAACT P1093 es un estudio multicéntrico, abierto y no comparativo en curso en aproximadamente 160 pacientes pediátricos de edades entre 6 semanas hasta 18 años de edad infectados por el VIH-1, de los cuales se enrolaron 23 pacientes con tratamiento previo sin experiencia previa a INSTI de 12 hasta 18 años de edad (Ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, ESTUDIOS CLÍNICOS**).

El perfil de reacciones adversas fue similar al de los adultos. Las RAM de Grado 2 informadas al menos en 1 paciente fueron erupción cutánea (n = 1), dolor abdominal (n = 1) y diarrea (n = 1). No se informaron RAM de Grado 3 ó 4. Las alteraciones de laboratorio de Grado 3 fueron el aumento de la bilirrubina total y de la lipasa, informados en 1 paciente cada uno. No se informaron alteraciones de laboratorio de Grado 4. Los cambios en la media de la creatinina sérica fueron similares a los observados en los adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis con **TIVICAY®**. Si ocurre una sobredosis, debe controlarse al paciente y proporcionar el tratamiento estándar de sostén que corresponda. Como dolutegravir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que sea eliminado en forma significativa 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 u Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

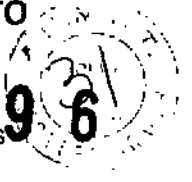
Aconseje al paciente que lea la Información para el Paciente.

Interacciones medicamentosas: **TIVICAY®** no debe administrarse concomitantemente con dofetilida porque las interacciones entre estos fármacos puede causar eventos adversos potencialmente fatales (Ver **CONTRAINDICACIONES**)

Reacciones de hipersensibilidad: Debe recomendarse a los pacientes a contactar de inmediato a sus médicos si desarrollan una erupción cutánea. Debe instruirse a los pacientes de interrumpir la toma de **TIVICAY®** u otros agentes sospechosos de inmediato y buscar atención médica si desarrollan una erupción cutánea asociada con cualquiera de los siguientes síntomas, ya que pueden ser signos de una reacción más seria como una hipersensibilidad severa: fiebre, sensación de malestar general, cansancio extremo, dolores musculares o articulares, ampollas o descamación de la

JG

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



piel, ampollas o lesiones orales, inflamación ocular, hinchazón facial, hinchazón de los ojos, labios, lengua o boca, dificultad respiratoria y/o signos y síntomas de problemas hepáticos (por ej., coloración amarillenta de la piel y la parte blanca de los ojos, orina oscura o color de té, deposiciones o materia fecal pálidas, náuseas, vómitos, pérdida del apetito o dolor, molestias o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas). Los pacientes deben entender que si ocurre una hipersensibilidad, serán controlados estrechamente y se indicarán análisis de laboratorio y se iniciará un tratamiento apropiado. También debe indicarse a los pacientes que es muy importante permanecer bajo atención médica durante el tratamiento con **TIVICAY®** (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Efectos sobre las pruebas bioquímicas hepáticas séricas en pacientes con coinfección por virus de la hepatitis B o C: Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeorar o desarrollar aumentos de las transaminasas durante el uso de **TIVICAY®** y debe advertírseles que se les recomienda realizar análisis de laboratorio antes y durante el tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Redistribución grasa: Debe informarse a los pacientes que puede ocurrir redistribución o acumulación de grasa corporal en quienes reciben tratamiento antirretroviral y que se desconoce la causa y los efectos a largo plazo de estas patologías sobre la salud (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Síndrome de reconstitución inmune: En algunos pacientes con infección avanzada por VIH pueden aparecer signos y síntomas de inflamación a partir de infecciones previas poco después de comenzar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmune del cuerpo, permitiéndole combatir infecciones que pudieran estar presentes sin mostrar síntomas evidentes. Debe recomendarse a los pacientes informar a sus médicos de inmediato sobre cualquier síntoma de infección (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Información acerca de la infección por el VIH-1: **TIVICAY®** no es una cura para la infección por el VIH-1 y los pacientes pueden seguir experimentando enfermedades asociadas con la infección por el VIH-1, incluyendo infecciones oportunistas. Los pacientes deben permanecer bajo tratamiento continuo del VIH para controlar la infección por el VIH y disminuir las enfermedades relacionadas con el VIH. Informe a los pacientes que las disminuciones sostenidas del ARN plasmático del VIH se han asociado a un menor riesgo de progresión a SIDA y muerte. Informe a los pacientes que deben permanecer bajo atención médica mientras usan **TIVICAY®**.

Informe a los pacientes de tomar todos los medicamentos contra el VIH exactamente según lo indicado.

Informe a los pacientes que eviten hacer cosas que puedan diseminar la infección por el VIH-1 a otras personas.

Informe a los pacientes no reutilizar ni compartir agujas u otros dispositivos inyectables.

Informe a los pacientes no compartir productos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales como cepillos de dientes u hojas de afeitar.

Siempre practique el sexo de manera segura usando preservativos de látex o poliuretano para disminuir la posibilidad de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

Debe recomendarse a las mujeres no amamantar porque se desconoce si **TIVICAY®** puede pasar al lactante a través de la leche materna o si puede dañar al lactante. Las



madres con VIH-1 no deben amamantar porque el VIH-1 puede pasar al lactante a través de la leche materna.

Instruya a los pacientes para que lean la Información para el Paciente antes de iniciar **TIVICAY®** y vuelvan a leerla cada vez que renueven la prescripción. Instruya a los pacientes a informar a su médico o farmacéutico en caso de desarrollar cualquier síntoma inusual o si persiste o empeora cualquier síntoma conocido.

Los médicos deben instruir a sus pacientes que si olvidan una dosis, deben tomarla tan pronto como lo recuerden. Si no lo recuerdan, si faltan 4 horas de la hora de la próxima dosis, debe instruírseles a saltar la dosis olvidada y volver a su cronograma habitual. Los pacientes no deben duplicar su dosis siguiente ni tomar dosis mayores a las prescriptas.

PRESENTACIONES:

TIVICAY® se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.442.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos/ Glaxo Wellcome S.A., Aranda de Duero, Burgos, España.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

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.

FDA abril 2016

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

TIVICAY® es una marca registrada de Viiv Healthcare.

17

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



Información para el paciente

TIVICAY® DOLUTEGRAVIR 50 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

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

¿Qué es TIVICAY®?

TIVICAY® es un medicamento contra el VIH-1 de venta bajo receta archivada que se usa junto con otros medicamentos antirretrovirales para tratar las infecciones por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1).

El VIH-1 es el virus que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Se desconoce si **TIVICAY®** es seguro y efectivo en niños menores de 12 años de edad o en quienes pesan menos 40 kg.

Quando se usa con otros medicamentos contra el VIH-1 para tratar la infección por el VIH-1, TIVICAY® puede ayudar a:

- Disminuir la cantidad de VIH-1 en su sangre. A esto se lo llama "carga viral".
- Aumentar el número de glóbulos blancos llamados linfocitos CD4+ (T) en su sangre, los cuales ayudan a combatir otras infecciones.

Disminuir la cantidad de VIH-1 y aumentar los linfocitos CD4+ (T) en su sangre, puede ayudar a mejorar su sistema inmune. Esto puede disminuir su riesgo de muerte o de sufrir infecciones que pueden ocurrir cuando su sistema inmune está debilitado (infecciones oportunistas).

TIVICAY® no cura la infección por el VIH-1 ni el SIDA. Usted debe permanecer bajo tratamiento continuo contra el VIH-1 para controlar la infección por el VIH-1 y disminuir las enfermedades relacionadas con el VIH.

Evite hacer cosas que puedan diseminar la infección por el VIH-1 a otras personas.

- No comparta ni reutilice agujas u otros dispositivos inyectables.
- No comparta productos personales que puedan contener sangre o líquidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.
- No tenga ningún tipo de relación sexual sin protección. Siempre practique el sexo de forma más segura usando preservativos de látex o poliuretano para disminuir la posibilidad de contacto sexual con cualquier fluido corporal como semen, secreciones vaginales o sangre.

Si tiene alguna pregunta acerca de cómo prevenir la transmisión del VIH a otras personas, consulte a su médico.

¿Quiénes no deben tomar TIVICAY®?

No tome **TIVICAY®**:

- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a algún medicamento que contiene dolutegravir (**TIVICAY®**; **TRIUMEQ®**).
- Si usted toma dofetilida. Tomar **TIVICAY®** junto con dofetilida puede causar efectos colaterales que pueden ser potencialmente fatales.

¿Qué debo informarle a mi médico antes de tomar TIVICAY®?

Jca

[Signature]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

Antes de tomar TIVICAY[®], informe a su médico si usted:

- Alguna vez tuvo una reacción alérgica a **TIVICAY[®]**.
- Tiene o tuvo problemas hepáticos, incluyendo infección por hepatitis B o C.
- Tiene alguna otra enfermedad.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si **TIVICAY[®]** puede dañar al feto. Informe a su médico si queda embarazada mientras toma **TIVICAY[®]**.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **TIVICAY[®]** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

- Está amamantando o planea amamantar. **No debe amamantar si toma TIVICAY[®]**.
 - Usted no debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su hijo.
 - Se desconoce si **TIVICAY[®]** pasa a la leche materna.
 - Consulte con su médico acerca de la mejor forma de alimentar a su hijo.

Se aconseja a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con **TIVICAY[®]** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Informe a su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas o suplementos herbales. **TIVICAY[®]** y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente causando efectos colaterales. **TIVICAY[®]** puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona **TIVICAY[®]**. Especialmente, informe a su médico si usted toma:

- Otros medicamentos contra el VIH-1 incluyendo: efavirenz, etravirina, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina o tipranavir/ritonavir.
- Otro medicamento que contiene dolutegravir (**TRIUMEQ[®]**).
- Antiácidos, laxantes u otros medicamentos que contengan aluminio, magnesio, sucralfato, o medicamentos amortiguados. **TIVICAY[®]** debe tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos medicamentos.
- Suplementos con hierro o calcio. Los suplementos incluyendo los multivitamínicos conteniendo hierro o calcio pueden ser tomados con Tivicay si se consumen junto con alimentos. De lo contrario, **TIVICAY[®]** debe tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos medicamentos.
- Medicamentos anticonvulsivantes:
 - Oxcarbacepina
 - Fenitoína
 - Fenobarbital
 - Carbamacepina
- Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*)
- Medicamentos que contengan metformina
- Rifampicina

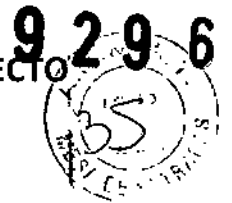
Si no está seguro si su medicamento es uno de los enumerados arriba, consulte a su médico o farmacéutico.

Conozca los medicamentos que usted toma. Conserve una lista de ellos para mostrársela a su médico o farmacéutico cuando adquiera un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar TIVICAY[®]?

- Tome **TIVICAY[®]** exactamente como se lo indique su médico.
- No cambie su dosis ni deje de tomar **TIVICAY[®]** sin consultarlo con su médico.

CS



- Permanezca bajo el cuidado de un médico mientras toma **TIVICAY®**.
- Usted puede tomar **TIVICAY®** con o sin alimentos.
- Si olvida una dosis de **TIVICAY®**, tómelas tan pronto como lo recuerde. Si esto ocurre dentro de las 4 horas de su próxima dosis, salteé la dosis que olvidó y tome la próxima dosis en su horario habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo. Si no está seguro acerca de su dosificación, llame a su médico.
- No se quede sin **TIVICAY®**. El virus en su sangre puede volverse resistente a otros medicamentos contra el VIH-1 si interrumpe **TIVICAY®** aún por cortos periodos de tiempo. Cuando note que tiene pocos suministros, llame a su médico para obtener un nuevo envase.
- Si toma más **TIVICAY®** de lo debido, llame a su médico o concurra a la guardia del hospital más cercano de inmediato.
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. Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

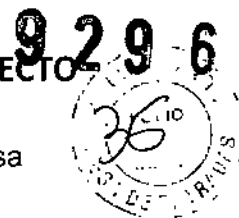
¿Cuáles son los efectos adversos posibles de TIVICAY®?

TIVICAY® puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- **Reacciones alérgicas.** Si desarrolla una erupción cutánea con **TIVICAY®**, llame a su médico de inmediato. **Deje de tomar TIVICAY® y procure atención médica inmediata si usted:**
 - **Desarrolla una erupción cutánea con cualquiera de los siguientes signos o síntomas**
 - Fiebre
 - Sensación de malestar general
 - Cansancio extremo
 - Dolores musculares o articulares
 - Ampollas o úlceras en la boca
 - Ampollas o descamación de la piel
 - Enrojecimiento o hinchazón de los ojos
 - Hinchazón de la boca, cara, labios o lengua
 - Dificultad respiratoria
 - **Desarrolla cualquiera de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:**
 - Coloración amarilla de la piel o la parte blanca de los ojos
 - Orina oscura o de color té
 - Depositiones o materia fecal pálida
 - Náuseas o vómitos
 - Pérdida del apetito
 - Dolor, molestias o sensibilidad en el lado derecho por debajo de las costillas.
- **Cambios en las pruebas hepáticas.** Las personas con antecedentes de virus de la hepatitis B o C pueden tener un mayor riesgo de desarrollar nuevos o peores cambios en ciertas pruebas hepáticas durante el tratamiento con **TIVICAY®**. Es posible que su médico realice análisis para controlar su función hepática antes y durante el tratamiento con **TIVICAY®**.
- **Cambios en la grasa corporal.** Estos cambios pueden ocurrir en las personas que toman medicamentos contra el VIH-1 y pueden incluir una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y del cuello ("joroba de búfalo"), en las mamas y alrededor de la mitad de su cuerpo (tronco). También puede ocurrir una

ACS

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA-M.P. 18484
 APODERADA



pérdida de la grasa de las piernas, los brazos y la cara. Se desconoce la causa exacta y los efectos a largo plazo de estos problemas sobre la salud.

- **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de Reconstitución Inmune).** Pueden ocurrir cuando usted comienza a tomar medicamentos contra el VIH-1. Su sistema inmune puede volverse más fuerte y comenzar a combatir infecciones que pueden haber estado ocultas en su cuerpo durante un largo periodo de tiempo. Si comienza a tener nuevos síntomas luego de comenzar con su medicamento contra el VIH-1, informe a su médico de inmediato.

Los efectos adversos más comunes de **TIVICAY®** incluyen:

- Ver "Reacciones alérgicas" arriba
- Dificultad para dormir
- Cansancio
- Dolor de cabeza

Informe a su médico sobre cualquier efecto colateral que le cause molestias o que no mejore.

Estos no son todos los efectos adversos posibles de **TIVICAY®**. Para mayor información, consulte a su médico o farmacéutico.

Si necesita una opinión médica sobre los efectos adversos, llame a su médico. Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

¿Cómo debe conservarse TIVICAY®?

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Información general sobre TIVICAY®.

En algunas ocasiones, los medicamentos se recetan con propósitos diferentes a los enumerados en la Información para el paciente. No use **TIVICAY®** para enfermedades para las cuales no está prescripto. No les proporcione **TIVICAY®** a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que los suyos, ya que podría ser perjudicial.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

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

¿Cuáles son los ingredientes de TIVICAY®?

Cada comprimido recubierto de **TIVICAY®** contiene:

Ingrediente activo: Dolutegravir sódico.

Excipientes: Celulosa microcristalina; Povidona K29/32; Glicolato de almidón sódico; estearil fumarato sódico; D-manitol; Opadry® II amarillo (85F92461).

PRESENTACIONES:

TIVICAY® se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.442
 Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos/ Glaxo Wellcome S.A., Aranda de Duero, Burgos, España.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

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

FDA abril 2016

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

Logo GlaxoSmithKline

Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA