



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-92023125-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-92023125-APN-DGA#ANMAT de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF solicita la aprobación de una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con nuevo nombre comercial y sus correspondientes rótulos y prospectos, para las especialidades medicinales denominadas ZEVUVIR/ DOLUTEGRAVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DOLUTEGRAVIR (como dolutegravir sódico) 50 mg, Certificado N° 58930 y MIVUTEN/ LAMIVUDINA – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, Certificado N° 56357.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación que se propone.

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97; y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF titular de las especialidades medicinales ZEVUVIR / DOLUTEGRAVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DOLUTEGRAVIR (como dolutegravir sódico) 50 mg, y MIVUTEN / LAMIVUDINA – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, la nueva presentación de venta Kit Multiempaque que en lo sucesivo será: Kit conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de Lamivudina 300 mg - Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, además de las ya autorizadas.

ARTICULO 2º. -Autorízase para la nueva presentación de venta Kit Multiempaque antes mencionada, el nuevo nombre comercial ZEVUVIR LT PACK.

ARTICULO 3º. -Autorízanse para la nueva presentación de venta Kit Multiempaque ZEVUVIR LT PACK, los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2022-125356445-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-125356433-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-125356410-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-125356419-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 4º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58930 y 56357, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-92023125-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.30 15:28:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.30 15:28:44 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE
SECUNDARIO**

ZEVUVIR® LT PACK

**DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos**

**LAMIVUDINA 300 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|----------------------------------|----------|
| Lamivudina | 300 mg |
| Tenofovir disoproxil fumarato | 300 mg |
| Almidón de maíz pregelatinizado | 100,0 mg |
| Silicato de calcio | 76,0 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 3,0 mg |
| Kollidon CL | 78,0 mg |
| Talco | 62,6 mg |
| Estearato de magnesio | 12,0 mg |
| PVP K-30 | 18,0 mg |
| Hipromelosa 2910/5 | 9,70 mg |
| Polietilenglicol 8000 | 2,76 mg |
| Dióxido de titanio | 1,80 mg |
| Laca yellow sunset FCF (FD&C #6) | 0,04 mg |
| Lactosa monohidrato micronizada | 5,10 mg |

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg+ tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.

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

Los comprimidos recubiertos de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg son salmón claro, oblongos, biconvexos, con la inscripción "MI" en una de sus caras.



ZEVUVIR® LT PACK

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N° 58.930 y CERTIFICADO N° 56.357

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

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.



**Este Medicamento
es Libre de Gluten**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-92023125 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.20 23:46:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.20 23:46:08 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ZEVUVIR® LT PACK

DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto (amarillo claro) de Dolutegravir contiene:

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

Cada comprimido recubierto (salmón claro) de Lamivudina + Tenofovir disoproxil fumarato contiene:

| | |
|----------------------------------|----------|
| Lamivudina | 300 mg |
| Tenofovir disoproxil fumarato | 300 mg |
| Almidón de maíz pregelatinizado | 100 mg |
| Silicato de calcio | 76,0 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 3,0 mg |
| Kollidon CL | 78,0 mg |
| Talco | 62,60 mg |
| Estearato de magnesio | 12 mg |
| PVP K-30 | 18 mg |
| Hipromelosa 2910/5 | 9,70 mg |
| Polietilenglicol 8000 | 2,76 mg |
| Dióxido de Titanio | 1,80 mg |
| Laca yellow sunset FCF (FD&C #6) | 0,04 mg |
| Lactosa monohidrato micronizada | 5,10 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH.

Código ATC: J05AR

INDICACIONES

ZEVUVIR® LT PACK está indicado para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

ZEVUVIR® LT PACK es un kit multiempaque que contiene comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg (color amarillo claro) y comprimidos recubiertos de una dosis fija combinada de lamivudina 300 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (color salmón claro).

Mecanismo de acción

Dolutegravir

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

Lamivudina

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Es la sal fumarato del fármaco tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células

mononucleares de sangre periférica (PBMCs) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α , β , y γ . A concentraciones de hasta 300 $\mu\text{mol/l}$, se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

FARMACODINAMIA

Actividad Antiviral

Dolutegravir

Actividad antiviral en cultivo celular

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

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

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

Efecto en el suero humano

En 100% de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, resultando en una CI₉₀ ajustada a proteínas de 0,064 $\mu\text{g/ml}$.

Tenofovir disoproxil fumarato

Actividad antiviral 'in vitro' relativa al VIH

La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición (CI50) de la cepa salvaje VIH-1_{IIIB} de referencia de laboratorio es 1-6 $\mu\text{mol/l}$ en líneas celulares linfoides y 1,1 $\mu\text{mol/l}$ para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMCs. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIH_{BaL} en macrófagos/células monocíticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI50 de 4,9 $\mu\text{mol/l}$ en células MT-4.

Resistencia

Dolutegravir

Resistencia in vitro

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

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

Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas a inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece inalterada (FC <2 vs virus de tipo salvaje), excepto en el caso de mutaciones Q148, donde se observa un FC de 5-10 o superior con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148 (H/R/K) también fue verificado en los experimentos de pasaje con mutagénesis dirigida.

En el pasaje seriado con la cepa NL432, a partir de los mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (FC sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de variantes con la mutación Q148H (FC 1), se observaron una variedad de mutaciones secundarias con el consecuente aumento del FC a valores >10.

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

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

Resistencia *in vivo*

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INTIs en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI (n=1.118, seguimiento de 48-96 semanas). En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + lamivudina en estudios clínicos hasta la semana 144 (n = 716), no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI.

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

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

Se estudió dolutegravir (más el tratamiento de base optimizado) en sujetos con resistencia genotípica primaria a los INIs en el cribado en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes al tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en un ensayo anterior.

Efectos en el electrocardiograma

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

Lamivudina

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

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas portadoras de la mutación K65R. Además, tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a tenofovir. En ensayos de laboratorio realizados en pacientes que habían sido previamente tratados, se ha valorado la actividad anti-VIH de tenofovir disoproxil (como fumarato) frente a cepas de VIH-1 resistentes a los inhibidores de nucleósidos. Los resultados indican que los pacientes cuyo VIH expresa 3 o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la

mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron sensibilidad reducida al tratamiento con tenofovir disoproxil (como fumarato).

FARMACOCINÉTICA

Dolutegravir

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

Absorción

Dolutegravir

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

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

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Lamivudina

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

Según los datos derivados de un estudio en voluntarios sanos, a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) y 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27 %), respectivamente. El AUC promedio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18 %). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ medias (CV) en el estado de equilibrio y

el AUC a las 24 horas son de 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) y 8,9 µg.h/ml (21 %), respectivamente.

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

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Tras la administración oral de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxil fumarato se absorbe rápidamente y se convierte en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxil fumarato con una comida en pacientes infectados por VIH dio como resultado, de media (%CV) unos valores de tenofovir de $C_{máx}$, AUC, y $C_{mín}$ de 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml y 64,4 (39,4%) ng/ml, respectivamente. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero, se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas, y dentro de las dos horas cuando se administra con comida. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes en ayunas fue aproximadamente de 25%. La administración de tenofovir disoproxil fumarato con una comida muy grasa mejoró la biodisponibilidad oral con un incremento del AUC de tenofovir de aproximadamente un 40% y de la $C_{máx}$ de aproximadamente un 14%. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes que habían tomado alimentos la media de la $C_{máx}$ en suero estuvo en un rango de 213 a 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxil fumarato con una comida ligera no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tenofovir.

Distribución

Dolutegravir

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

El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 17 L a 20 L, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación

mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo una pauta estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI_{50}).

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

Lamivudina

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 l/kg. El clearance sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un clearance predominantemente renal (mayor al 70 %) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato

En un rango de concentración de tenofovir de 0,01 a 25µg/ml, la unión *in vitro*, de tenofovir a proteínas plasmáticas o del suero humano, es menor a 0,7% y 7,2%, respectivamente. El volumen de distribución en estado estacionario es de 800 ml/kg después de la administración intravenosa de tenofovir.

Biotransformación

Dolutegravir

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

el compuesto padre en el lumen del intestino. El 32% de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónido de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Lamivudina

La semivida plasmática de lamivudina tras la administración oral es de 18 a 19 horas y la fracción activa, lamivudina trifostato intracelular, presenta una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas).

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil fumarato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Además, a concentraciones sustancialmente más altas (aproximadamente 300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 implicadas en la biotransformación de medicamentos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarato a una concentración de 100 µmol/l no tuvo efecto en ninguna de las isoformas CYP450, excepto la CYP1A1/2, donde se observó una pequeña reducción (6%), pero estadísticamente significativa del metabolismo del sustrato de CYP1A1/2. Basado en estos datos, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxil fumarato y medicamentos metabolizados por CYP450.

Eliminación

Dolutegravir

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

Lamivudina

Los estudios realizados en pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal.

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El clearance total se estima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El clearance renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la vida media final de tenofovir es aproximadamente de 12 a 18 horas. Existen estudios que han establecido que la vía de secreción tubular activa hace pasar el tenofovir a las células del túbulo proximal mediante los transportadores de aniones orgánicos (OATs) 1 y 3 y lo excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP4).

Farmacocinética intracelular

Tenofovir disoproxil fumarato

En células mononucleares de sangre periférica humana no proliferantes (PBMC) la semivida de tenofovir difosfato fue de aproximadamente 50 horas, mientras que la semivida en PBMC estimuladas con fitohemaglutinina fue de aproximadamente 10 horas.

Interacciones medicamentosas

Dolutegravir

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

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

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

Linealidad/No linealidad

Dolutegravir

La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la formulación. Tras la administración oral de formulaciones en comprimidos recubiertos, dolutegravir mostró, en general, una farmacocinética no lineal con menores aumentos de exposición en plasma proporcional a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, aparece un aumento en la exposición dosis proporcional a

dolutegravir de 25 mg a 50 mg, para la formulación en comprimidos recubiertos. Con un comprimido recubierto de 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas, aproximadamente se duplicó en comparación con un comprimido recubierto de 50 mg una vez al día.

Tenofovir disoproxil fumarato

La farmacocinética de tenofovir fue independiente de la dosis de tenofovir disoproxil fumarato en un rango de dosis de 75 a 600 mg y no se vio afectada por dosis repetidas a ningún nivel de dosis.

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

Dolutegravir

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

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

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Dolutegravir

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato

No se han hecho estudios de farmacocinética en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad).

Insuficiencia renal

Dolutegravir

El clearance renal del principio activo inalterado, es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó aproximadamente un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo de disminución. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

Tenofovir disoproxil fumarato

Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se determinaron después de la administración de una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato a 40 pacientes adultos no infectados con VIH ni con VHB, con varios grados de insuficiencia renal definida de acuerdo al clearance de creatinina basal (CrCl) (función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; leve con CrCl = 50-79 ml/min; moderada con CrCl = 30-49 ml/min y grave con CrCl = 10-29 ml/min). Comparándolos con pacientes con función renal normal, la exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) ng·h/ml en sujetos con CrCl > 80 ml/min hasta 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml y 15.985 (45%) ng·h/ml en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave respectivamente. Se espera que las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal, con aumento del intervalo de dosis, den lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de C_{min} en pacientes con insuficiencia renal comparados con pacientes con función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hechos.

En pacientes con enfermedad renal en estado terminal (CrCl < 10 ml/min) que necesiten hemodiálisis, entre las diálisis la concentración de tenofovir aumenta sustancialmente después de 48 horas alcanzando una media de C_{max} de 1.032 ng/ml y una AUC_{0-48h} media de 42.857 ng·h/ml.

Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes adultos con un clearance de creatinina < 50 ml/min o en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieran diálisis.

No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes no sometidos a hemodiálisis con un clearance de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes con enfermedad renal en estado terminal bajo diálisis peritoneal u otras formas de diálisis.

Insuficiencia hepática

Dolutegravir

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Se administró una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato a pacientes adultos no infectados por VIH ni por VHB, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se necesita un ajuste de dosis en estos sujetos. La media (%CV) de los valores de tenofovir de $C_{\text{máx}}$ y AUC $0-\infty$ fue 223 (34,8%) ng/ml y 2.050 (50,8%) ng·h/ml, respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0%) ng/ml y 2.310 (43,5%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

Dolutegravir

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Se ha observado presencia de genotipos de UGT1A1 que confieren escaso metabolismo de dolutegravir, en estos casos se disminuye la depuración y aumenta el AUC de dolutegravir. Los sujetos con genotipos UGT1A1 con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un clearance de dolutegravir un 32% más bajo y un AUC un 46% superior en comparación a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1.

Género

Dolutegravir

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.

Lamivudina

Se desconoce este efecto con lamivudina

Tenofovir disoproxil fumarato

Los escasos datos disponibles sobre la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indican un efecto importante asociado al sexo.

Raza

Dolutegravir

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.

Lamivudina

Se desconoce la influencia de este de la raza en Lamivudina

Tenofovir disoproxil fumarato

No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos.

Coinfección con Hepatitis B o C

Dolutegravir

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de la coinfección por VHC, sobre la farmacocinética de dolutegravir. Hubo escasos datos sobre la coinfección por VHB.

Resistencia a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa derivada del tratamiento:

Dolutegravir

Se ha reportado que la sustitución de resistencia a INSTI derivada del tratamiento más frecuente fue la T97A. Otras sustituciones de resistencia a INSTI derivadas frecuentemente incluyeron L74 M, 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). También se observó resistencia a uno o más fármacos de base en el régimen de dolutegravir dos veces al día.

Resistencia cruzada: Cepas de VIH-1 y VIH-2 mutantes de sitio dirigido, resistentes a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa:

Dolutegravir

Se evaluó la susceptibilidad de dolutegravir contra virus del VIH-1 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI (con sustituciones únicas y con 2 o más sustituciones), y 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 > 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 > 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:

Dolutegravir

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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento deberá iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos deben tragarse sin partir.

Debe administrarse en adultos 1 comprimido recubierto (color amarillo claro) de dolutegravir 50 mg junto con 1 comprimido recubierto (color salmón claro) que contiene lamivudina 300 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día con o sin alimentos.

En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, dolutegravir se debe tomar con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148)

Existen distintas preparaciones disponibles de dolutegravir, tenofovir disoproxil fumarato o lamivudina por separado para los casos en donde se requiera la interrupción o un ajuste de la dosis en alguno de los principios activos. En estos casos, el médico se debe referir al prospecto de cada uno de los fármacos.

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

Dolutegravir

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg (un comprimido) por vía oral, una vez al día.

Dosis olvidadas

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

En caso de vómitos posterior a la toma de alguno de los comprimidos, el paciente debe consultar con su médico.

Posología en poblaciones especiales

Empleo en pacientes con edad avanzada

Dolutegravir

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

Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato

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

Empleo en insuficiencia renal

Dolutegravir

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

Lamivudina

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido al descenso del clearance.

Tenofovir disoproxil fumarato

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón y la exposición a tenofovir aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

Adultos

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes adultos con insuficiencia renal moderada y grave (clearance de creatinina < 50 ml/min) y no se han evaluado los datos de seguridad a largo plazo para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min). Por tanto, en pacientes adultos con insuficiencia renal, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxil fumarato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales.

Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min)

Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración una vez al día de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-49 ml/min)

La respuesta clínica al tratamiento y la función renal se deben monitorear cuidadosamente en estos pacientes, y se requiere el seguimiento del médico para continuar con el tratamiento.

Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis

La respuesta clínica al tratamiento y la función renal se deben monitorear cuidadosamente en estos pacientes, y se requiere el seguimiento del médico para continuar con el tratamiento.

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes no hemodializados con clearance de creatinina <10 ml/min.

Empleo en insuficiencia hepática

Dolutegravir

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

Lamivudina

Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave muestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma

significativa por la disfunción hepática. Según estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática moderada o grave, a menos que esté acompañada de alteración renal.

Tenofovir disoproxil fumarato

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los principios activos que forman parte del kit (dolutegravir, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato) o a cualquiera de los excipientes.

Dolutegravir

Administración concomitante con dofetilida. La administración concomitante de dolutegravir con dofetilida está contraindicada debido a la posibilidad de concentraciones plasmáticas elevadas de dofetilida y al riesgo de eventos serios y/o potencialmente fatales.

Medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (por sus siglas en inglés, OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina).

ADVERTENCIAS

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

Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés

Dolutegravir

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

Reacciones de hipersensibilidad

Dolutegravir

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

Síndrome de reconstitución inmune

Dolutegravir

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

Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

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

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

Lamivudina/ Tenofovir disoproxil fumarato

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

Infecciones oportunistas

Dolutegravir

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

Lamivudina

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

Osteonecrosis

Dolutegravir

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Efectos óseos

Tenofovir disoproxil fumarato

Las anomalías óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez pueden contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxil fumarato.

Tenofovir disoproxil fumarato también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO). En pacientes infectados por VIH, en un estudio clínico controlado de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos naive, se observó una pequeña disminución en la DMO de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato, la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fue significativamente mayor a las 144 semanas. La disminución en la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxil fumarato y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxil fumarato en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Si hay sospechas de anomalías óseas o éstas se detectan, se debe realizar la consulta adecuada.

Peso y parámetros metabólicos

Dolutegravir, Lamivudina, Tenofovir disoproxil fumarato

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

Pancreatitis

Lamivudina

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

Terapia triple con nucleósidos

Lamivudina/ Tenofovir disoproxil fumarato

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

Disfunción mitocondrial tras la exposición in útero

Lamivudina/ Tenofovir disoproxil fumarato

Los análogos de nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in útero* y/o postparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertensión, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de

nucleótidos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones de utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Enfermedad renal

Lamivudina

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Efectos renales

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. Con el uso de tenofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica se han notificado casos de fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi).

Monitoreo renal

Se recomienda que se calcule el clearance de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato y que también se monitoree la función renal (clearance de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, es necesaria un monitoreo más frecuente de la función renal.

Tratamiento renal

Si el valor del fosfato sérico es $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) o el clearance de creatinina disminuye a < 50 ml/min en cualquier paciente adulto que esté recibiendo tenofovir disoproxil fumarato, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina. Asimismo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes adultos con una disminución del clearance de creatinina a < 50 ml/min o con una disminución del fosfato sérico a $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Administración conjunta y riesgo de toxicidad renal

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil fumarato con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos,

amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si el uso concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y fármacos nefrotóxicos es inevitable, se debe controlar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de fallo renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato con factores de riesgo para insuficiencia renal. Si se administra tenofovir disoproxil fumarato de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes es necesaria un monitoreo estrecho de la función renal. En los pacientes con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con un inhibidor de la proteasa potenciado.

Tenofovir disoproxil fumarato no se ha evaluado clínicamente en pacientes que reciben medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte del transportador de aniones orgánicos humanos (TAOh) 1 y 3 o MRP 4 (p. ej., cidofovir, un conocido medicamento nefrotóxico). Estas proteínas de transporte renal pueden ser responsables de la secreción tubular y en parte de la eliminación renal de tenofovir y cidofovir. Por lo tanto, la farmacocinética de estos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte TAOH 1 y 3 o MRP 4, debería modificarse en caso de ser administrados conjuntamente. A menos que sea absolutamente necesario, no se recomienda el uso concomitante de ambos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, pero en caso de que tal uso sea inevitable se debe controlar la función renal semanalmente.

Insuficiencia renal

La seguridad renal de tenofovir disoproxil fumarato sólo se ha estudiado de forma muy limitada en pacientes adultos con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 80 ml/min).

Pacientes adultos con clearance de creatinina < 50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis. Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con alteración de la función renal. Por tanto, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxil fumarato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. No se recomienda el uso de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) ni en los pacientes que precisan hemodiálisis. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, se debe ajustar el intervalo de dosis y realizar un cuidadoso seguimiento de la función renal.

Insuficiencia hepática

Lamivudina

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, se debe consultar también los prospectos de esos medicamentos. Si se interrumpe el tratamiento con lamivudina en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis. (En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Tenofovir disoproxil fumarato

Las enzimas hepáticas no metabolizan el tenofovir ni el tenofovir disoproxil fumarato. Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitoreados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Los datos de seguridad y eficacia en pacientes con trasplante hepático son muy limitados.

Hay datos limitados de seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes infectados por VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por tanto, los parámetros renales y hepatobiliares se deben monitorear estrechamente en esta población de pacientes.

Exacerbaciones de la hepatitis

Brotos durante el tratamiento: las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la ALT sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral, los niveles séricos de ALT pueden aumentar en algunos pacientes. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados por un aumento de las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la

RE-2022-113161344-APN-DTD#JGM

exacerbación de la hepatitis, y por tanto se deben monitorear cuidadosamente durante el tratamiento.

Brotos después de interrumpir el tratamiento: también se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B. Las exacerbaciones postratamiento se asocian habitualmente con aumentos en los niveles de ADN del VHB, y en la mayoría de casos parecen ser autolimitadas. Sin embargo, se han notificado exacerbaciones graves, incluyendo muertes. La función hepática debe ser monitoreada a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. Si es adecuado, puede estar justificada la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática. Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces pueden provocar la muerte, en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Coinfección con hepatitis C o D: no hay datos sobre la eficacia de tenofovir en pacientes coinfectados con virus de la hepatitis C o D.

Coinfección con VIH-1 y hepatitis B: debido al riesgo de desarrollo de resistencias del VIH, tenofovir disoproxil fumarato sólo debe utilizarse como parte de un régimen antirretroviral combinado adecuado en pacientes coinfectados por VIH/VHB. Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorear de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los aumentos de ALT pueden ser parte del clearance del VHB durante el tratamiento con tenofovir.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Tenofovir disoproxil fumarato

Se informaron acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de los análogos nucleosídicos solos o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Una gran parte de estos casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener particular precaución cuando se administran análogos nucleosídicos a cualquier paciente que manifieste hallazgos clínicos o de laboratorio que pudieran sugerir acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de transaminasas elevadas).

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Tenofovir disoproxil fumarato

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y con tratamiento antirretroviral corren mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben consultar las directrices vigentes para el tratamiento óptimo de la infección por el VIH en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB).

En caso de tratamiento antiviral concomitante contra la hepatitis B o C, consulte también el prospecto correspondiente a esos medicamentos.

La interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Los pacientes coinfectados por el VIH y el VHB que interrumpen el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato deben ser cuidadosamente monitoreados mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Uso con determinados fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C

Tenofovir disoproxil fumarato

Se ha demostrado que la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se utiliza junto con una pauta posológica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). La seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético no se ha establecido. Se deben considerar los posibles riesgos y beneficios asociados a la coadministración de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y tenofovir disoproxil fumarato administrado en combinación con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (por ejemplo, atazanavir o darunavir), particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de forma concomitante con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil fumarato.

Información adicional

ZEUVIR® LT PACK contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

ZEUVIR® LT PACK contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

PRECAUCIONES

Toxicidad embrifetal

Dolutegravir

Se ha asociado a dolutegravir con el incremento de riesgos de defectos del tubo neuronal cuando se administró en el momento de la concepción o en la etapa temprana del embarazo. Como es limitado el conocimiento de los reportes de defectos del tubo neuronal asociado con el uso de dolutegravir y como la fecha de concepción no puede determinarse con precisión se debe evitar el uso de dolutegravir al momento de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo.

Si planea estar embarazada o si el embarazo se confirma dentro del primer trimestre mientras toma dolutegravir, es posible cambiar a un régimen alternativo.

Se debe realizar un test de embarazo en mujeres en edad fértil antes del inicio con dolutegravir y excluir el uso de dolutegravir en el primer trimestre del embarazo.

Se debe asesorar a los adolescentes y adultos en edad fértil para que utilicen en forma habitual un método anticonceptivo efectivo.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

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

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

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

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

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

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

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 1.

Interacciones medicamentosas

Dolutegravir

Las interacciones entre dolutegravir y los medicamentos concomitantes se incluyen en la Tabla 1 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C_{máx}", concentración al final del intervalo de dosificación como "C_T").

Tabla 1 - Interacciones medicamentosas de dolutegravir

| Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco | Efecto sobre la concentración de dolutegravir y/o del fármaco concomitante | Comentario clínico |
|---|---|---|
| Agentes antivirales anti-VIH1 | | |
| <i>Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa:</i> | | |
| Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{máx} ↓ 52% C _T ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas) | Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados, disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa |

RE-2022-113161344-APN-DTD#JGM

ZEUVIR® LT PACK

| | | |
|--|--|--|
| | UGT1A1 y CYP3A) | potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI (ver en tabla más adelante) |
| Lopinavir/ritonavir + etravirina | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{máx} ↑ 7% C _T ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔ | No es necesario ajuste de dosis |
| Darunavir/ritonavir + etravirina | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{máx} ↓ 12% C _T ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔ | No es necesario ajuste de dosis |
| Efavirenz | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{máx} ↓ 39% C _T ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día, cuando se administra junto con efavirenz. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz (ver sección Advertencias) |
| Nevirapina | Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción) | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina (ver sección Advertencias) |
| Rilpivirina | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↑ 13% C _T ↑ 22% Rilpivirina ↔ | No es necesario ajuste de dosis. |
| <i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i> | | |
| Tenofovir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{máx} ↓ 3% | No es necesario ajuste de dosis |

ZEUVIR® LT PACK

| | | |
|-----------------------------------|--|--|
| | C _T ↑ 8% Tenofovir ↔ | |
| <i>Inhibidores de la proteasa</i> | | |
| Atazanavir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C _T ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección Farmacocinética), debido a la falta de datos. |
| Atazanavir/ritonavir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C _T ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección Farmacocinética) debido a la falta de datos. |
| Tipranavir /ritonavir (TPV+RTV) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C _T ↑ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección Advertencias) |
| Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C _T ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir. |
| Darunavir/ritonavir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{máx} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | No es necesario ajuste de dosis |
| Lopinavir/ritonavir | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{máx} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% | No es necesario ajuste de dosis |

| Otros agentes antivirales | | |
|--|--|--|
| Daclastavir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{máx} ↑ 29% C _T ↓ 45% Daclastavir ↔ | Daclastavir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclastavir. No es necesario ajuste de dosis. |
| Dofetilida | ↑ Dofetilida | La administración concomitante de dofetilida con dolutegravir está contraindicada. |
| Otros agentes | | |
| <i>Bloqueantes de canales de potasio</i> | | |
| Fampridina (también conocido como dalfampridina) | Fampridina ↑ | La coadministración de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la coadministración. La administración concomitante de fampridina con dolutegravir está contraindicada. |
| <i>Anticonvulsivantes</i> | | |
| Carbamazepina | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{máx} ↓ 33% C _T ↓ 73% | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina. |
| Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital | Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina) | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores metabólicos. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos. |
| <i>Agentes antimicóticos azoles</i> | | |
| Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol | Dolutegravir ↔ (No estudiado) | No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado. |
| <i>Medicamentos a base de plantas</i> | | |
| Hierba de San Juan | Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día |

ZEVUVIR® LT PACK

| | | |
|--|---|--|
| | esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina) | cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan. |
| <i>Antiácidos y suplementos</i> | | |
| Antiácidos que contengan aluminio/magnesio | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{máx} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes) | Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir.(mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir) |
| Suplementos de Calcio | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{máx} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes) | Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir.(mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir) |
| Suplementos de hierro | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes) | |
| Multivitamínicos | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{máx} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes) | |
| <i>Corticosteroides</i> | | |
| Prednisona | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{máx} ↑ 6% C _T ↑ 17% | No es necesario ajuste de dosis |
| <i>Antidiabéticos</i> | | |
| Metformina | Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C _{máx} ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con | Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la coadministración de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con |

ZEVUVIR® LT PACK

| | | |
|--|--|--|
| | 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145% C _{máx} ↑ 111% | insuficiencia renal moderada, dado el aumento de la concentración de metformina (ver sección Advertencias) |
| <i>Antimicobacterianos</i> | | |
| Rifampicina | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 43% C _T ↓ 72% (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina, en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección Advertencias) |
| Rifabutina | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{máx} ↑ 16% C _T ↓ 30% (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | No es necesario ningún ajuste de dosis |
| <i>Anticonceptivos orales</i> | | |
| Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN) | Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{máx} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↓ 11% | Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con dolutegravir. |
| <i>Analgésicos</i> | | |
| Metadona | Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↔ 0% C _T ↓ 1% | No es necesario ningún ajuste de dosis. |

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Tenofovir disoproxil fumarato

Las interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos se incluyen a continuación en la Tabla 2 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”; la administración dos veces al día, como “c/12 h”, y la administración una vez al día, como “c/24 h”).

Tabla 2. Interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos

| Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg) | Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín} | Recomendación relativa a la administración concomitante con 300 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) |
|---|---|--|
| ANTIINFECCIOSOS | | |
| Antirretrovirales | | |
| Inhibidores de la proteasa | | |
| Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h/300 c/24 h) | Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{máx} : ↓ 28% C _{mín} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{máx} : ↑ 34% C _{mín} : ↑ 29% | No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada. |
| Lopinavir/Ritonavir (400 c/12 h/100 c/12 h/300 c/24 h) | Lopinavir/ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↑ 51% | No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada. |
| Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h /300 c/24 h) | Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{mín} : ↑ 37% | No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitoreada. |
| Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs) | | |
| Didanosina | La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de | No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina. El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de |

| | | |
|---|---|--|
| | reacciones adversas relacionadas con la didanosina. | tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1. |
| Adefovir dipivoxil | AUC: ↔ Cmáx: ↔ | Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil . |
| Entecavir | AUC: ↔ Cmáx: ↔ | No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administró conjuntamente tenofovir disoproxil fumarato con entecavir. |
| Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h) ¹ | Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmáx: ↑ 68% Cmín: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 45% | El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil fumarato, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas. |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 47% Cmín: ↑ 47%</p> | |
| <p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)¹</p> | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% Cmáx: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% Cmáx: ↑ 64% Cmín: ↑ 59%</p> | <p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.</p> |
| <p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% Cmáx: ↓ 34% Cmín: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔</p> | <p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitoreada.</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{máx}: ↑ 79% C_{mín}: ↑ 163%</p> | |
| <p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/25 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{máx}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↑ 91%</p> | <p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitoreada.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% Cmáx: ↑ 61% Cmín: ↑ 115%</p> | <p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada.</p> |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% Cmáx: ↑ 55% Cmín: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 39%</p> | <p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil fumarato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente.</p> |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 55% Cmín: ↑ 39%</p> | |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% Cmáx: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 24% Cmín: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmáx: ↑ 55% Cmín: ↑ 52%</p> | <p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil fumarato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil fumarato cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente.</p> |

ZEUVIVIR® LT PACK

| | | |
|--|---|--|
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% Cmáx: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 30% Cmín: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 42% Cmín: ↔</p> | <p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil fumarato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil fumarato cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente.</p> |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> | <p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada.</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>Raltegravir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↑ 46% Cmín: ↑ 70%</p> | |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 38%</p> <p>GS-331007?: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% Cmáx: ↓ 47% Cmín: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% Cmáx: ↑ 77% Cmín: ↑ 121%</p> | <p>Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.</p> |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/25 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔</p> <p>GS-331007?: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> | <p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada.</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↑ 44% Cmín: ↑ 84%</p> | |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg c/24 h)³ + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓30% Cmín: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % Cmáx: ↑ 72 % Cmín: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % Cmáx: ↑ 60 % Cmín: ↔</p> | <p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil fumarato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil fumarato no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitoreo renal frecuente.</p> |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % Cmáx: ↑ 48 % Cmín: ↑ 47 %</p> | |
| <p>Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 25% Cmín: ↔</p> | <p>No se requiere ajuste de dosis.</p> |

¹ Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.

² El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

³ Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dolutegravir

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

tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos).

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

Lamivudina

Lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina.

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

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

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

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente, en especial cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprima. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, por lo que es improbable que interaccionen con lamivudina.

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

Lamivudina no se debe administrar de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Por otro lado, lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina.

Lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y la cladribina. Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina.

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

Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Eпивir con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.

Tenofovir disoproxil fumarato

Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida.

Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina.

Puesto que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la administración conjunta de tenofovir disoproxil fumarato con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAOh 1, TAOh 3 o MRP 4 (p. ej., cidofovir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil fumarato si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

Dado que tacrolimus puede afectar a la función renal, se recomienda realizar un cuidadoso seguimiento cuando se administre de forma conjunta con tenofovir disoproxil fumarato.

Estudios realizados con otros medicamentos

No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato de forma conjunta con emtricitabina, lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (potenciado con ritonavir),

metadona, ribavirina, rifampicina, tacrolimus, o el anticonceptivo hormonal norgestimato/etinilestradiol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Dolutegravir

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

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

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

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

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

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

equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.

Lamivudina

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

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos.

Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituirá un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

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

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones ≥ 5 veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea (≥ 40 veces la exposición en los pacientes).

Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la DMO.

Estudios de genotoxicidad revelaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, resultados equívocos en una de las cepas usadas en el test de Ames y resultados ligeramente positivos en un test de SDA en hepatocitos primarios de rata. Sin embargo, el resultado fue negativo en un ensayo *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón.

Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, el tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en estudios peri-postnatales de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

El principio activo tenofovir disoproxil fumarato y sus principales productos de transformación persisten en el medio ambiente.

Mujeres en edad fértil

Dolutegravir

Las mujeres en edad fértil (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir. Las MEEF que estén tomando dolutegravir deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento, debido al riesgo potencial de defectos en el tubo neural.

Embarazo

Dolutegravir

La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia, muestra un pequeño aumento de defectos del tubo neural; 7 casos de 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) de madres en regímenes de tratamiento que contenían dolutegravir en el momento de la concepción, en comparación con 21 casos de 19.361 partos (0,11%; IC 95% 0,07%, 0,17%) de mujeres expuestas a tratamientos sin dolutegravir en el momento de la concepción.

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). La mayoría de los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo embrionario tras la concepción (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual).

Si se confirma un embarazo en el primer trimestre mientras está en tratamiento con dolutegravir, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con dolutegravir frente a cambiar a otro régimen antirretroviral, teniendo en cuenta la edad gestacional y el periodo crítico de desarrollo del defecto del tubo neural. Los datos analizados en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural.

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

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

Lamivudina

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia para reducir el riesgo de la transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con lamivudina mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos, pero no en ratas se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de lamivudina en los seres humanos. Más de 1.000 casos de mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre y más de 1.000 casos durante el segundo y tercer trimestre, indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal. Lamivudina se puede utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario. En base a esos datos, el riesgo malformativo es poco probable en los seres humanos.

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos de más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad

fetal/neonatal asociadas con tenofovir disoproxil fumarato. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. En casos necesarios, se puede considerar el uso de tenofovir disoproxil fumarato durante el embarazo.

En la bibliografía se ha demostrado que la exposición a tenofovir disoproxil fumarato en el tercer trimestre del embarazo reduce el riesgo de transmisión del VHB de madre a hijo si se administra tenofovir disoproxil fumarato a las madres, además de inmunoglobulinas contra la hepatitis B y la vacuna contra la hepatitis B a los lactantes.

Lactancia

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

Dolutegravir

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

Lamivudina

Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero.

Las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas para el VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan 24 semanas de edad. No existen datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Tenofovir disoproxil fumarato

Se ha observado que tenofovir se excreta en la leche materna a niveles muy bajos y la exposición de los lactantes a través de la leche materna se considera insignificante.

Fertilidad

Dolutegravir

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

Lamivudina

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

Tenofovir disoproxil fumarato

Existen datos clínicos limitados con respecto al efecto de tenofovir disoproxil fumarato sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de tenofovir disoproxil fumarato en términos de fertilidad.

Insuficiencia hepática

Dolutegravir

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

Lamivudina

Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. De acuerdo a estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que esté acompañada de insuficiencia renal.

Tenofovir disoproxil fumarato

No se han visto importantes alteraciones en la farmacocinética de tenofovir en pacientes con problemas hepáticos, por lo que no se requiere un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

Dolutegravir

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

Lamivudina/ Tenofovir disoproxil fumarato

Las guías de tratamiento recomiendan ajuste de dosis tanto para lamivudina como para tenofovir, por lo tanto, esta dosis fija combinada debe evaluarse adecuadamente paciente por paciente.

Empleo en ancianos

Dolutegravir

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

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

Lamivudina/ Tenofovir disoproxil fumarato

No se disponen de datos específicos sobre la posología en personas de edad avanzada con VIH; sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal, hepática, cardíaca y la alteración de los parámetros hematológicos; también deben tenerse en cuenta enfermedades concomitantes y otros tratamientos farmacológicos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dolutegravir

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

Lamivudina

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

Tenofovir disoproxil fumarato

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben saber que se han notificado mareos durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato.

REACCIONES ADVERSAS

Dolutegravir

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

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir, se incluyen de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$), raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/1.000$).

Tabla 3 - Reacciones adversas de dolutegravir

| | | |
|---|--|-----------------|
| Trastorno del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Poco frecuentes |
| | Síndrome de reconstitución inmune (ver sección Advertencias)** | Poco frecuentes |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio, sueños anormales | Frecuentes |
| | Depresión | Frecuentes |
| | Ansiedad | Frecuentes |

| | | |
|---|---|-----------------|
| | Pensamientos suicidas* o intento de suicidio* (*especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica) | Poco frecuentes |
| | Suicidio consumado* (*especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica) | Raras |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Muy Frecuentes |
| | Mareo | Frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Muy frecuentes |
| | Vómitos | Frecuentes |
| | Flatulencias | Frecuentes |
| | Dolor abdominal, dolor abdominal alto | Frecuentes |
| | Molestias abdominales | Frecuentes |
| | Diarrea | Muy Frecuentes |
| Trastornos hepato biliares | Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) | Frecuentes |
| | Hepatitis | Poco frecuentes |
| | Insuficiencia hepática aguda, incremento de bilirrubina*** | Raras |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Purito, erupción | Frecuentes |
| Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo | Artralgia | Poco frecuentes |
| | Mialgia | Poco frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Fatiga | Frecuentes |
| Exploraciones complementarias | Aumento CPK | Frecuentes |

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

***se observó en combinación con aumento de transaminasas, como parte de trastornos hepato biliares

Descripción de reacciones adversas de dolutegravir seleccionadas

Anomalías de laboratorio

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

Coinfección con Hepatitis B o C

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

Síndrome de reconstitución inmune

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

Parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral puede aumentar el peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre.

Lamivudina

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por VIH con lamivudina.

A continuación, se presentan las reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia.

Muy raras: Aplasia eritrocitaria pura.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy raras: Acidosis láctica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio.

Muy raras: Neuropatía periférica (o parestesia).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, síntomas nasales.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.

Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT).

Raras: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Raras: Angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares.

Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, malestar general, fiebre.

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato

VIH-1 y hepatitis B: En pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorear la función renal de los pacientes que reciben *tenofovir disoproxil fumarato*.

VIH-1: Cabe esperar que aproximadamente un tercio de los pacientes experimenten reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estas reacciones suelen ser efectos gastrointestinales leves a moderados. Aproximadamente un 1% de los pacientes adultos tratados con tenofovir disoproxil fumarato interrumpió el tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización, están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 4. Tabla resumen de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización.

| Frecuencia | Tenofovir disoproxil fumarato |
|--|--|
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | |
| Muy frecuente | Hipofosfatemia ¹ |
| Poco frecuente | Hipopotasemia ¹ |
| Rara | Acidosis láctica |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | |
| Muy frecuente | Mareos |
| Frecuente | Dolor de cabeza |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | |
| Muy frecuente | Diarrea, vómitos, náuseas |
| Frecuente | Dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia |
| Poco frecuente | Pancreatitis |
| <i>Trastornos hepato biliares</i> | |
| Frecuente | Incremento de transaminasas |
| Rara | Esteatosis hepática, hepatitis |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | |
| Muy frecuente | Exantema |
| Rara | Angioedema |

| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | |
|--|--|
| Poco frecuente | Rabdomiolisis ¹ , debilidad muscular ¹ |
| Rara | Osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ^{1,2} , miopatía ¹ |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | |
| Poco frecuente | Incremento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi) |
| Rara | Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) ² , diabetes insípida nefrogénica |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | |
| Muy frecuente | Astenia |
| Frecuente | Cansancio |

¹ Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil fumarato.

² Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización, pero no se observó en los ensayos clínicos aleatorizados controlados o en el programa de accesos expandido de tenofovir disoproxil fumarato. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxil fumarato en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

VIH-1 y hepatitis B:

Insuficiencia renal

Ya que lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato puede causar daño renal, se recomienda monitorear la función renal. La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxil fumarato. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del clearance de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil fumarato. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el inicio, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil.

Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxil fumarato solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato, lo que incluye desenlaces mortales.

VIH-1:

Parámetros metabólicos

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

Síndrome de reconstitución inmune

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

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

SOBREDOSIFICACIÓN

Dolutegravir

La limitada experiencia con dosis únicas altas (hasta 250 mg en sujetos sanos) no reveló síntomas ni signos específicos, aparte de los incluidos como reacciones adversas. Se debe realizar un control posterior conforme indique el médico o según lo recomendado por el Centro de Toxicología.

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosificación con Dolutegravir. Si ocurre una sobredosificación, 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.

Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato

En caso de sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad, y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

No se han identificado signos o síntomas específicos tras una sobredosis aguda, aparte de los enumerados como reacciones adversas.

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

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

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

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

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg+tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.

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

Los comprimidos recubiertos de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg son de color salmón claro, oblongos, biconvexos y grabado “MI” en una de sus caras.

Advertencia de uso: Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR
EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N° 58.930 Y CERTIFICADO N° 56.357

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

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



ZEUVIR® LT PACK

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

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

“Fecha de última revisión / / ”



RE-2022-113161344-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Documentación personal

Número: RE-2022-113161344-APN-DTD#JGM

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 24 de Octubre de 2022

Referencia: Documentación Complementaria

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 63 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.24 08:34:50 -03:00

ALEJANDRA CARBALLEDA - 27244968355
en representación de
LABORATORIOS RICHMOND SACIF - 30501152826

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.24 08:34:51 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-92023125 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 64 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.20 23:45:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.20 23:45:37 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZEVUVIR® LT PACK

DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto (amarillo claro) de Dolutegravir contiene:

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

Cada comprimido recubierto (salmón claro) de Lamivudina + Tenofovir disoproxil fumarato contiene:

| | |
|---------------------------------|----------|
| Lamivudina | 300 mg |
| Tenofovir disoproxil fumarato | 300 mg |
| Almidón de maíz pregelatinizado | 100,0 mg |
| Silicato de calcio | 76,0 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 3,0 mg |
| Kollidon CL | 78,0 mg |
| Talco | 62,6 mg |

RE-2022-113161543-AP, 6/10/2022 #JGM



ZEVUVIR® LT PACK

| | |
|----------------------------------|---------|
| Estearato de magnesio | 12,0 mg |
| PVP K-30 | 18,0 mg |
| Hipromelosa 2910/5 | 9,70 mg |
| Polietilenglicol 8000 | 2,76 mg |
| Dióxido de titanio | 1,80 mg |
| Laca yellow sunset FCF (FD&C #6) | 0,04 mg |
| Lactosa monohidrato micronizada | 5,10 mg |

“Sírvese leer esta información antes de comenzar a tomar **ZEVUVIR® LT PACK**, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el diálogo con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

ZEVUVIR® LT PACK debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.

1. ¿Qué es **ZEVUVIR® LT PACK**?

ZEVUVIR® LT PACK es un kit multiempaque que contiene comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg (color amarillo claro) y comprimidos recubiertos de una dosis fija combinada de lamivudina 300 mg-tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (color salmón claro). Este kit está indicado para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos.

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

Para controlar su infección por el VIH y para evitar que su enfermedad empeore, debe seguir tomando todos sus medicamentos, a menos que su médico le haya indicado que deje de tomar alguno de ellos.

Su médico controlará la efectividad del tratamiento.

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZEVUVIR® LT PACK y durante el tratamiento?

Dolutegravir

No tome dolutegravir

- si es alérgico a dolutegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- si está tomando otro medicamento llamado dofetilida (para tratar las afecciones cardíacas).
- Si está tomando otro medicamento llamado fampridina (también conocido como dalfampridina; utilizado para tratar la esclerosis múltiple).

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

¿Qué debo informarle a mi médico antes de tomar ZEVUVIR® LT PACK?

Advertencias y precauciones

Preste atención a los síntomas importantes.

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

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

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

Toma de dolutegravir con otros medicamentos

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

No tome dolutegravir con el siguiente medicamento:

- dofetilida, utilizada para tratar las afecciones cardíacas.
- fampridina (también conocido como dalfampridina), utilizado para tratar la esclerosis múltiple.

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

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

- metformina, para tratar la diabetes

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

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

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

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

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

Embarazo

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

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

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

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o tiene intención

RE-2022-113161343-APN-D1D#JGM

de quedar embarazada. Su médico revisará su tratamiento. No interrumpa el tratamiento con dolutegravir sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Lactancia

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

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

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

Proteja a otras personas

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

Conducción y uso de máquinas

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

Lamivudina+Tenofovir disoproxil fumarato

No tome la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato

- **si es alérgico** (*hipersensible*) a lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato (o a cualquier otro medicamento que contenga lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato).

Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad.

Consulte a su médico si piensa que le afecta alguna de estas circunstancias. Algunas personas que toman la dosis fija combinada de lamivudina+ tenofovir disoproxil fumarato u otros tratamientos combinados frente al VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- **Si ha tenido enfermedad renal o si sus análisis han mostrado problemas renales, consulte a su médico o farmacéutico.** No se debe administrar **lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato** a adolescentes con problemas renales existentes. Antes de comenzar el tratamiento, su

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

médico puede solicitar que se haga unos análisis de sangre para evaluar el funcionamiento de sus riñones. **Lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato** puede afectar a sus riñones durante el tratamiento. Si es usted un adulto, su médico puede aconsejarle que tome los comprimidos con menos frecuencia. No reduzca la dosis prescrita, a menos que su médico se lo haya indicado.

Lamivudina+tenofovir disoproxil fumarato normalmente no se toma junto con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones Si esto es inevitable, su médico controlará el funcionamiento de sus riñones una vez a la semana.

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes adultos con VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro), y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Pueden también ocurrir problemas en los huesos (que se manifiestan como dolor de huesos persistente o que empeora y a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal.

Tenofovir disoproxil fumarato también puede causar pérdida de masa ósea. La pérdida ósea más pronunciada se observó en estudios clínicos cuando los pacientes se trataron con tenofovir disoproxil fumarato en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado.

En general, los efectos de tenofovir disoproxil fumarato sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en pacientes adultos y pediátricos son imprecisos.

Informe a su médico si sabe que tiene osteoporosis. Los pacientes con osteoporosis tienen un mayor riesgo de sufrir fracturas.

- **Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B ó C, tratados con antirretrovirales, tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si tiene infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor tratamiento para usted. Si tiene antecedentes de enfermedad hepática o infección crónica por hepatitis B, su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar su función hepática.

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

- **Infecciones.** Si presenta infección avanzada por VIH (SIDA) y presenta otro tipo de infección, puede desarrollar síntomas de infección e inflamación o empeoramiento de los síntomas de una infección existente, cuando comience el tratamiento con lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato. Estos síntomas pueden indicar que su sistema inmune mejorado está luchando frente a la infección. Esté al tanto por si aparecen signos de inflamación o de infección tras comenzar a tomar lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato. Si nota signos de inflamación o infección, informe a su médico inmediatamente.

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

- **Si tiene más de 65 años, informe a su médico o farmacéutico.** Lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años. Si es mayor de esta edad y le han recetado lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, su médico le controlará cuidadosamente.
- **Si alguna vez ha tenido una enfermedad hepática,** incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar).
- Si tiene un sobrepeso importante (especialmente si es mujer).
- Si tiene una enfermedad renal.

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

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

Embarazo

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- No **debe tomar comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato** durante el embarazo a menos que lo haya consultado específicamente con su médico. En mujeres embarazadas, por lo general no se utiliza, comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+ tenofovir disoproxil fumarato salvo que sea absolutamente necesario.
- Evite **quedar embarazada** durante el tratamiento con comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato.

Si existe la posibilidad de quedar embarazada mientras recibe comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, debe utilizar un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, como los orales (píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones) para evitar el embarazo.

- Si **queda embarazada**, o planea quedar embarazada, pregunte a su médico acerca de los riesgos y beneficios potenciales de su terapia antirretroviral para usted y para su niño.
- Si **ha estado tomando comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+ tenofovir disoproxil fumarato** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su bebé. En niños cuyas madres tomaron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos,

- Si es mujer y presenta infección por VIH o VHB, no amamante a su niño para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato puede provocar efectos adversos que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM



ZEVUVIR® LT PACK

Consulte con su médico acerca de su capacidad para conducir o manejar máquinas mientras está tomando la dosis fija combinada de lamivudina+tenofovir disoproxil fumarato.

Es probable que tenofovir disoproxil fumarato pueda producir mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo utilizar ZEVUVIR® LT PACK?

Antes de tomar los medicamentos que contiene el kit siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de **1 comprimido recubierto (color amarillo claro) de dolutegravir 50 mg junto con 1 comprimido recubierto (color salmón claro) que contiene lamivudina 300 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día con o sin alimentos.**

La vía de administración de **ZEVUVIR® LT PACK** es oral (por boca).

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

Dolutegravir

Medicamentos antiácidos

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

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

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

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

Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos

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

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

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

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

Si olvidó tomar algún comprimido del kit ZEVUVIR® LT PACK

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

En caso de vómitos posterior a la toma de alguno de los comprimidos, el paciente debe consultar con su médico.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

Mantenga un contacto regular con su médico

La dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato ayuda a controlar su estado. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Puede continuar desarrollando otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato sin hablar primero con su médico.

Si toma más dolutegravir del que está indicado

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

Si toma más de la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato del que debe

Si accidentalmente toma más de la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato del que debe puede correr un mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos. Comuníquese a su médico, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano para más información.

Si ha interrumpido el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato

No deje de tomar la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato sin que su médico se lo diga. Suspender el tratamiento con comprimido de la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato puede reducir la eficacia del tratamiento recomendado por su médico.

Si tiene hepatitis B, o VIH y hepatitis B (coinfección), es muy importante que no interrumpa su tratamiento con el comprimido de dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato sin antes hablar con su médico. Tras interrumpir el tratamiento con el comprimido de la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, algunos pacientes han presentado análisis de sangre o síntomas indicativos de que su hepatitis había empeorado.

Puede ser necesario que le hagan análisis de sangre durante varios meses después de interrumpir el tratamiento. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que esto puede conducir a un empeoramiento de su hepatitis.

Hable con su médico antes de dejar de tomar un comprimido de la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato por cualquier motivo, particularmente si sufre algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad.

Hable con su médico inmediatamente si experimenta cualquier nuevo o inusual síntoma tras interrumpir su tratamiento, particularmente aquellos síntomas que relacione con la infección por virus de la hepatitis B.

Contacte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato.

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

Si por alguna razón, ha dejado de tomar la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad, consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad.

3. Posibles efectos adversos

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

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

Dolutegravir

Reacciones alérgicas

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

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

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

Efectos adversos muy frecuentes

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

- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

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

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

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

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

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- insuficiencia hepática (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina inusualmente oscura).
- aumento de bilirrubina (prueba de función del hígado) en su sangre.
- suicidio (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)

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

Síntomas de infección e inflamación

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

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

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

- palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o rápidos) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)

- debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo

Si tiene cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores, consulte a su médico inmediatamente. No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

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

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

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

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

Peso, lípidos en sangre y efectos de glucosa en sangre

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

Lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato

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

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto

RE-2022-1016-54-APP-D10#JGM

adverso de la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.

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

Es importante que lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH”.

Efectos adversos Muy Frecuentes

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

- diarrea
- vómitos
- náuseas
- mareos
- erupción
- debilidad

Los análisis en sangre también pueden mostrar:

- disminución del nivel de fosfatos en sangre

Efectos adversos Frecuentes

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

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

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

Efectos adversos Poco Frecuentes

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas:

- rotura muscular
- dolor o debilidad muscular

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

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*).
- recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado
- disminución de los niveles de potasio en sangre
- aumento de creatinina en sangre
- problemas en el páncreas
- rotura muscular, debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fosfato en sangre, pueden ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.
- dolor abdominal (de panza) causado por inflamación del páncreas
- daño en las células del túbulo renal

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 1.000 personas:

- inflamación del riñón, aumento del volumen de orina y sensación de sed
- cambios en su orina y dolor de espalda por problemas en el riñón, incluyendo fallo renal
- debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), que puede ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal
- reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- rotura del tejido muscular
- alteraciones hepáticas, tales como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, inflamación (hepatitis).
- dolor abdominal (de panza) causado por inflamación del hígado
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- hígado graso
- **acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en la sangre) es un efecto adverso raro, pero grave que puede llegar a ser mortal. Los siguientes efectos adversos pueden ser signos de acidosis láctica:

- respiración profunda y rápida
- somnolencia
- náuseas, vómitos y dolor de estómago

Si piensa que puede tener **acidosis láctica, contáctese con su médico inmediatamente.**

- Un efecto adverso raro que puede aparecer en los análisis de sangre es: aumento de una enzima llamada amilasa.
- inflamación del riñón, aumento del volumen de orina y sensación de sed
- cambios en su orina y dolor de espalda por problemas en el riñón, incluyendo fallo renal
- debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), que puede ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.

Si piensa que puede tener alguno de estos efectos adversos graves, consulte con su médico.

Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10.000 personas:

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

Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es: fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Si sufre efectos adversos

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

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como la dosis fija combinada de lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el VIH.

Síntomas de infección e inflamación

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen un sistema

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando usted comienza a tomar medicamentos para el VIH pueden ocurrir cambios en el sistema inmunológico (Síndrome de Reconstitución Inmune). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de estas infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad en las manos y en los pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad; informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Si observa cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores mientras esté tomando lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, **informe a su médico inmediatamente**. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Puede tener problemas con sus huesos

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

- si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso
- **Los signos de la osteonecrosis incluyen:**
 - rigidez en las articulaciones
 - dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
 - dificultad de movimiento.

Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico. RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM



ZEVUVIR® LT PACK

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

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

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

¿Cómo debe conservarse ZEVUVIR® LT PACK?

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

INFORMACIÓN ADICIONAL

ZEVUVIR® LT PACK contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

ZEVUVIR® LT PACK contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg+ tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.

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

Los comprimidos recubiertos de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg son salmón claro, oblongos, biconvexos, con la inscripción "MI" en una de sus caras.

Advertencia de uso: Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

"Este folleto resume la información más importante de **ZEVUVIR® LT PACK**, para mayor información y ante cualquier duda **CONSULTE CON SU MÉDICO.**

RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM



ZEVUVIR® LT PACK

“No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado. Usted puede tomar ZEVUVIR® LT PACK hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome ZEVUVIR® LT PACK luego de la fecha”.

“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”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N° 58.930 Y CERTIFICADO N° 56.357

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

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

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

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

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

“Fecha de revisión última.....”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Documentación personal

Número: RE-2022-113161543-APN-DTD#JGM

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 24 de Octubre de 2022

Referencia: Documentación Complementaria

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.24 08:35:14 -03:00

ALEJANDRA CARBALLEDA - 27244968355
en representación de
LABORATORIOS RICHMOND SACIF - 30501152826

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.24 08:35:14 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-92023125 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.20 23:45:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.20 23:45:49 -03:00