



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-2195-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 11 de Marzo de 2019

**Referencia:** 1-0047-2000-000326-17-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000326-17-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N°150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ZEVUVIR y nombre/s genérico/s DOLUTEGRAVIR, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 10/09/2018 16:07:32, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 27/09/2018 10:51:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 07/11/2017 08:17:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 20/12/2017 16:50:04 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION04.PDF / 0 - 07/01/2019 10:47:53 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION05.PDF / 0 - 10/01/2019 08:43:43 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000326-17-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.03.11 11:14:39 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### ZEVUVIR® DOLUTEGRAVIR 50 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

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

#### ¿Qué es ZEVUVIR®?

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

El VIH-1 es el virus que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Se desconoce si ZEVUVIR® es seguro y efectivo en niños menores de 12 años de edad o en quienes pesan menos 40Kg.

#### **Cuando se usa con otros medicamentos contra el VIH-1 para tratar la infección por el VIH-1, ZEVUVIR® puede ayudar a:**

- Disminuir la cantidad de VIH-1 en su sangre. A esto se lo llama "carga viral".
  - Aumentar el número de glóbulos blancos llamados linfocitos CD4+ (T) en su sangre, los cuales ayudan a combatir otras infecciones.
- Disminuir la cantidad de VIH-1 y aumentar los linfocitos CD4+ (T) en su sangre, lo que puede ayudar a mejorar su sistema inmune. Esto puede disminuir su riesgo de muerte o de sufrir infecciones que pueden ocurrir cuando su sistema inmune está debilitado (infecciones oportunistas).

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



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

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

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

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

**¿Quiénes no deben tomar ZEVUVIR®?**

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

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

**Antes de tomar ZEVUVIR®, informe a su médico si usted:**

- Alguna vez tuvo una reacción alérgica a ZEVUVIR®.
- Tiene o tuvo problemas hepáticos, incluyendo infección por hepatitis B o C.
- Tiene alguna otra enfermedad.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Si queda embarazada o se encuentra dentro del primer trimestre de embarazo ZEVUVIR® puede dañar al feto provocándole anomalías congénitas graves (Ej. defectos del tubo neuronal que involucran el cerebro, la columna vertebral y la médula espinal del bebe). Informe a su médico si se embaraza mientras toma ZEVUVIR®, es posible que el médico le sugiera cambiar a otro régimen antirretroviral. Debe utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento.
- Está amamantando o planea amamantar. No debe amamantar si toma ZEVUVIR®.
- Usted no debe amamantar si tiene VIH1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su hijo.
- Se desconoce si ZEVUVIR® pasa a la leche materna.
- Consulte con su médico acerca de la mejor forma de alimentar a su hijo.

**Informe a su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas o suplementos herbales. ZEVUVIR® y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente causando efectos colaterales. ZEVUVIR® puede**



afectar la forma en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona ZEVUVIR®

Especialmente, informe a su médico si usted toma:

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

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

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

#### ¿Cómo debo tomar ZEVUVIR®?

- Tome ZEVUVIR® exactamente como se lo indique su médico.
- No cambie su dosis ni deje de tomar ZEVUVIR® sin consultarlo con su médico.
- Permanezca bajo el cuidado de un médico mientras toma ZEVUVIR®.
- Usted puede tomar ZEVUVIR® con o sin alimentos.
- Si olvida una dosis de ZEVUVIR®, tómela tan pronto como lo recuerde. Si esto ocurre dentro de las 4 horas de su próxima dosis, salteé la dosis que olvidó y tome la próxima dosis en su horario habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo. Si no está seguro acerca de su dosificación, llame a su médico.
- Si toma más ZEVUVIR® de lo debido, llame a su médico o concurra a la guardia del hospital más cercano de inmediato.



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

**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.**

**¿Cuáles son los efectos colaterales posibles de ZEVUVIR®?  
ZEVUVIR® puede causar efectos colaterales serios, incluyendo:**

• **Reacciones alérgicas.** Si desarrolla una erupción cutánea con ZEVUVIR®, llame a su médico de inmediato. Deje de tomar ZEVUVIR® y procure atención médica inmediata si usted:

✓ **Desarrolla una erupción cutánea con cualquiera de los siguientes signos o síntomas**

- Fiebre
- Sensación de malestar general
- Cansancio extremo
- Dolores musculares o articulares
- Ampollas o úlceras en la boca
- Ampollas o descamación de la piel
- Enrojecimiento o hinchazón de los ojos
- Hinchazón de la boca, cara, labios o lengua
- Dificultad respiratoria

✓ **Desarrolla cualquiera de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:**

- Coloración amarillá de la piel o la parte blanca de los ojos
- Orina oscura o de color té
- Deposiciones o materia fecal pálida
- Náuseas o vómitos
- Pérdida del apetito
- Dolor, molestias o sensibilidad en el lado derecho por debajo de las costillas.

✓ **Cambios en las pruebas hepáticas.** Las personas con antecedentes de virus de la hepatitis B o C pueden tener un mayor riesgo de desarrollar nuevos o peores cambios en ciertas pruebas hepáticas durante el tratamiento con ZEVUVIR®. Es posible que su médico realice análisis para controlar su función hepática antes y durante el tratamiento con ZEVUVIR®.

✓ **Cambios en la grasa corporal.** Estos cambios pueden ocurrir en las personas que toman medicamentos contra el VIH-1 y pueden incluir



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y del cuello ("joroba de búfalo") en las mamas y alrededor de la mitad de su cuerpo (tronco). También puede ocurrir una pérdida de la grasa de las piernas, los brazos y la cara. Se desconoce la causa exacta y los efectos a largo plazo de estos problemas sobre la salud.

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

- Reacciones alérgicas
- Dificultad para dormir
- Cansancio
- Dolor de cabeza

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

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

Si necesita una opinión médica sobre los efectos adversos llame a su médico.

#### ¿Cómo debe conservarse ZEVUVIR®?

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### Información general sobre ZEVUVIR

En algunas ocasiones, los medicamentos se recetan con propósitos diferentes a los enumerados en la Información para el paciente. No use ZEVUVIR® para enfermedades para las cuales no está prescripto. No les proporcione ZEVUVIR® a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que los suyos, ya que podría ser perjudicial. Usted puede solicitarle a su médico la información sobre ZEVUVIR® destinada para profesionales de la salud.

**"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**





Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

**ANMAT responde 0800-333-1234".**

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

**¿Cuáles son los ingredientes de ZEVUVIR®?**

Cada comprimido recubierto de ZEVUVIR® contiene: Ingrediente activo: dolutegravir (como Dolutegravir sódico).

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina (Tipo 102); Povidona PVP K30; Almidón glicolato de sodio, Estearil fumarato de sodio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato micronizada, Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492).

**PRESENTACIONES:**

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

**"Mantener fuera del alcance de los niños"**

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

**CERTIFICADO N°**

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

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

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



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

“Fecha de revisión última.....”



ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



Laboratorios Richmond SACIF  
CUIT 30501152826  
Gerencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**ZEVUVIR®  
DOLUTEGRAVIR 50 mg  
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

***Cada comprimido recubierto contiene:***

Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)	50,00 mg
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	60,00 mg
Povidona PVP K30	15,00 mg
Almidón glicolato de sodio	21,00 mg
Estearil fumarato de sodio	6,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,925 mg
Polietilenglicol 8000	0,810 mg
Talco	3,600 mg
Dióxido de titanio	0,180 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,449 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492)	0,036 mg
<b><i>Total comprimido recubierto</i></b>	<b><i>309,00 mg</i></b>

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antirretroviral

Código ATC: J05AX12



Laboratorios  
**RICHMOND**

**ZEUVIR®**

## **INDICACIONES**

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

Limitaciones de uso:

- El uso de Dolutegravir en pacientes con experiencia de tratamiento con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) debe estar guiado por el número y tipo de sustituciones INSTI de base. La eficacia de Dolutegravir 50 mg dos veces al día está reducida en pacientes con una sustitución de resistencia en Q148 más 2 o más sustituciones adicionales de resistencia a INSTI, incluyendo T66A, L741/M, E138A/D/K/T, G140/S/A/C, Y143R/C/H, E157Q, G163S/E/K/Q ó G193E/R

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

### Mecanismo de acción

Dolutegravir es un agente antiviral contra el VIH.

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de ésta 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.

## **FARMACODINAMIA**

### Efectos farmacodinámicos

#### *Actividad antiviral en cultivo celular*

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

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

La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagonista al combinarse con el INSTI raltegravir los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI) efavirenz ó nevirapina; los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI) abacavir ó estavudina; los Inhibidores de proteasa (PI) amprenavir ó lopinavir; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc ó el inhibidor de fusión enfuvirtida. La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagonista al combinarse con el inhibidor de la transcriptasa reversa del VHB adefovir ó con el antiviral ribavirina.

### Resistencia

#### *Resistencia in vitro*

*Cultivos celulares:* Se seleccionaron virus resistentes a dolutegravir en cultivos celulares de diferentes cepas y subtipos de VIH-1 de tipo salvaje. En diferentes pasajes surgieron sustituciones aminoacídicas E92Q, G118R, S153F ó Y, G193E y R263K, que confirieron una menor susceptibilidad de hasta 4 veces a dolutegravir. El pasaje de virus mutantes que contenían sustituciones en Q148R ó Q148H seleccionó sustituciones adicionales de la integrasa, confiriendo una menor susceptibilidad a dolutegravir (incremento de 13 a 46 veces). Las sustituciones adicionales de la integrasa incluyeron a T97A, E13BK, G140S y M1541. Se seleccionó el pasaje de virus mutantes que contenían G140S y Q148H para L74M, E92Q y N155H.

### Efectos en el electrocardiograma

De la evidencia obtenida hasta la fecha dolutegravir no prolonga el intervalo QTc en las 24 horas posdosis.

## **FARMACOCINÉTICA**

### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas luego de la administración oral de dolutegravir se observaron 2 a 3 horas posdosis. Con la administración una vez al día, el estado de equilibrio farmacocinético se obtiene aproximadamente dentro de los 5 días con índices de acumulación promedio de 1,2 a 1,5 en el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{24h}$ .

Las concentraciones plasmáticas de dolutegravir se incrementaron de manera menor a la proporcional con la dosis por encima de los 50 mg. Dolutegravir es un sustrato de la glucoproteína P in vitro. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

### **Efectos de los alimentos sobre la absorción oral**

Dolutegravir puede tomarse con ó sin los alimentos. Los alimentos aumentaron el grado de absorción y disminuyeron la tasa de absorción de dolutegravir. Los alimentos con contenido graso bajo, moderado ó alto aumentaron el AUC (0-∞) de dolutegravir un 33%, 41% y 66%, aumentaron la C<sub>max</sub> 46%, 52% y 67% y prolongaron la T<sub>max</sub> hasta 3, 4 y 5 horas con respecto a las 2 horas en condiciones de ayuno, respectivamente.

### **Distribución**

Según los datos In Vivo, dolutegravir se une ampliamente (≥ 98,9%) a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Basado en un análisis farmacocinético poblacional, se calcula que el volumen de distribución aparente (Vd/F) luego de la administración de 50 mg una vez al día es de 17,41 l.

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

### **Metabolismo y eliminación:**

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

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

### **Interacciones medicamentosas**

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con dolutegravir y otros fármacos con probabilidad de ser administrados concomitantemente ó usados con frecuencia como trazadores de interacciones farmacocinéticas. Como no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de otros fármacos dependientes del metabolismo hepático (Tabla 1), el foco primario de estos estudios de interacción medicamentosa fue evaluar el efecto del fármaco administrado concomitantemente sobre dolutegravir (Tabla 2).

**Tabla 1. Resumen del efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente.**

Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de dolutegravir	Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente con/sin dolutegravir Ausencia de efecto = 1,00		
		C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>T</sub> o C <sub>24</sub>
Etinilestradiol 0,035 mg	50 mg dos veces al día	0,99 (0,91 a 1,08)	1,03 (0,96 a 1,11)	1,02 (0,93 a 1,11)
Metformina 500 mg dos veces al día	50 mg dos veces al día	1,66 (1,53 a 1,81)	1,79 (1,65 a 1,93)	--
Metformina 500 mg dos veces al día	50 mg dos veces al día	2,11 (1,91 a 2,33)	2,45 (2,25 a 2,66)	--
Meladona 16 a 150 mg	50 mg dos veces al día	1,00 (0,94 a 1,06)	0,98 (0,91 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)
Midazolam 3 mg	25 mg una vez al día	--	0,95 (0,79 a 1,15)	--
Norelgestromina 0,25 mg	50 mg dos veces al día	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1,09 (0,97 a 1,23)	1,12 (1,01 a 1,24)	1,19 (1,04 a 1,35)

**Tabla 2. Resumen del efecto de los fármacos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de dolutegravir**

Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de dolutegravir	Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir con/sin fármacos administrados concomitantemente Ausencia de efecto = 1,00		
		C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>T</sub> o C <sub>24</sub>
Atazanavir 400 mg una vez al día	30 mg una vez al día	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,52 a 3,11)
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg una vez al día	30 mg una vez al día	1,34 (1,25 a 1,42)	1,62 (1,50 a 1,74)	2,21 (1,97 a 2,47)
Dorutenavir/Ritonavir 600/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	0,89 (0,83 a 0,97)	0,78 (0,72 a 0,85)	0,62 (0,56 a 0,69)

Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de dolutegravir	Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir con/sin fármacos administrados concomitantemente Ausencia de efecto = 1,00		
		C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>T</sub> o C <sub>24</sub>
Efavirenz 600 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,61 (0,51 a 0,73)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)
Etravirina 200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,48 (0,43 a 0,54)	0,29 (0,26 a 0,34)	0,12 (0,09 a 0,16)
Etravirina Darunavir/Ritonavir 200mg- 600/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,88 (0,78 a 1,00)	0,75 (0,69 a 0,81)	0,63 (0,52 a 0,76)
Etravirina lopinavir/Ritonavir 200mg- 400/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)
Fosamprenavir/ritonavir 700mg/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	1,00 (0,94 a 1,07)	0,97 (0,91 a 1,04)	0,94 (0,85 a 1,05)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,05 a 1,19)	1,22 (1,15 a 1,30)
Tenofovir 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	0,97 (0,87 a 1,08)	1,01 (0,91 a 1,11)	0,92 (0,82 a 1,04)
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,54 (0,50 a 0,57)	0,41 (0,38 a 0,44)	0,24 (0,21 a 0,27)
Antiácido (Hidróxido de Aluminio, Hidróxido de Magnesio) administración simultánea	Dosis única de 50 mg	0,28 (0,23 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,26 (0,21 a 0,31)
Antiácido (Hidróxido de Aluminio, Hidróxido de Magnesio) 2 hs después de Dolutegravir	Dosis única de 50 mg	0,82 (0,69 a 0,98)	0,74 (0,62 a 0,90)	0,70 (0,58 a 0,85)
Boceprevir 800 mg cada 8 horas	50 mg una vez al día	1,05 (0,96 a 1,15)	1,07 (0,95 a 1,20)	1,08 (0,91 a 1,28)
Carbonato de Calcio 1200 mg, administración simultánea (en ayunas)	Dosis única de 50 mg	0,63 (0,50 a 0,81)	0,61 (0,47 a 0,80)	0,61 (0,47 a 0,80)



Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de Dolutegravir	Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos de dolutegravir con/sin fármacos administrados concomitantemente Ausencia de efecto = 1,00		
		C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>T</sub> o C <sub>24</sub>
Carbonato de Calcio 1200 mg, administración simultánea (con alimentos)	Dosis única de 50 mg	1,07 (0,83 a 1,38)	1,09 (0,84 a 1,43)	1,08 (0,81 a 1,42)
Carbonato de Calcio 1200 mg, dos horas después de dolutegravir	Dosis única de 50 mg	1,00 (0,78 a 1,29)	0,94 (0,72 a 1,23)	0,90 (0,78 a 1,19)
Carbamazepina 300 mg 2 veces al día	50 mg una vez al día	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,27 (0,24 a 0,31)
Fumarato ferrosos 324 mg, administración simultánea (en ayuno)	Dosis única de 50 mg	0,43 (0,35 a 0,52)	0,46 (0,38 a 0,56)	0,44 (0,36 a 0,54)
Fumarato ferrosos 324 mg, administración simultánea (con alimentos)	Dosis única de 50 mg	1,03 (0,84 a 1,26)	0,98 (0,81 a 1,20)	1,00 (0,81 a 1,23)
Fumarato ferrosos 324 mg, dos horas después de dolutegravir	Dosis única de 50 mg	0,99 (0,81 a 1,21)	0,95 (0,77 a 1,15)	0,92 (0,74 a 1,13)
Multivitamínico (One-A-Day®) administración simultánea	Dosis única de 50 mg	0,65 (0,54 a 0,77)	0,67 (0,55 a 0,81)	0,68 (0,56 a 0,82)
Omeprazol 40 mg una vez al día	Dosis única de 50 mg	0,92 (0,75 a 1,11)	0,97 (0,78 a 1,20)	0,95 (0,75 a 1,21)
Prednisona 60 mg una vez al día con reducción progresiva	50 mg una vez al día	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,08 a 1,28)
Rifampicina <sup>a</sup> 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Rifampicina <sup>b</sup> 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	1,18 (1,03 a 1,37)	1,33 (1,15 a 1,53)	1,22 (1,01 a 1,48)
Rifabutina 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)

<sup>a</sup> La comparación es de rifampicina ingerida con dolutegravir 50 mg dos veces al día comparado con dolutegravir 50 mg dos veces al día.

<sup>b</sup> La comparación es de rifampicina ingerida con dolutegravir 50 mg dos veces al día comparado con dolutegravir 50 mg una vez al día.

### **Poblaciones especiales de pacientes**

#### ***Niños***

La farmacocinética de dolutegravir en niños infectados por el VIH-1 de 12 a menos de 18 años de edad fue similar a la observada en adultos infectados por el VIH-1 que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día (Tabla 3).

**Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir. Media geométrica (%CV)**

Edad/Peso	Dosis de dolutegravir	Cálculos de los parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir. Media geométrica (%CV)		
		$C_{max}$ (mcg/ml)	AUC <sub>(0-24)</sub> (mcg.h/ml)	$C_{24}$ (mcg.h/ml)
12 a < 18 años y $\geq 40$ Kg <sup>a</sup>	50 mg una vez al día	3,49	46	0,90

#### ***Embarazo***

Se ha identificado un posible aumento del riesgo de defectos del tubo neuronal cuando dolutegravir se administra en el momento de la concepción en comparación con otros regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir. Como los defectos del cierre del tubo neuronal ocurren desde la concepción hasta la sexta semana de gestación, los embriones expuestos a dolutegravir desde la concepción hasta la sexta semana de gestación corren el riesgo de padecer estos defectos. Se han observado casos de encefalocele e iniencefalia con el uso de dolutegravir, si bien a menudo estos defectos del tubo neuronal pueden ocurrir posteriormente al cierre del tubo neuronal, pudiendo ser en el período de tiempo de más de 6 semanas de gestación, pero dentro del primer trimestre. 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. No se han reportado defectos del tubo neuronal en niños nacidos de madres quienes han comenzado con dolutegravir después del primer trimestre del embarazo.

Si la mujer planea estar embarazada o si el embarazo se confirma durante el primer trimestre mientras toma dolutegravir, si es posible, debe recibir un régimen alternativo. Se debe asesorar a las mujeres adolescentes y adultas acerca del riesgo potencial de exponer al embrión a dolutegravir desde el tiempo de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**ZEVUVIR®**

No hay datos suficientes sobre el uso de dolutegravir durante el embarazo para asegurar definitivamente los riesgos asociados con la droga y los defectos congénitos y el aborto espontáneo.

***Pacientes de edad avanzada***

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

***Insuficiencia renal***

La depuración renal del fármaco intacto es una vía menor de eliminación de dolutegravir. El análisis farmacocinético poblacional indicó que la insuficiencia renal leve a moderada no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis en pacientes sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin experiencia a INSTI con insuficiencia renal leve, moderada ó severa ni en los pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI con insuficiencia renal leve a moderada. Se requiere precaución para los pacientes con experiencia previa a INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI con insuficiencia renal severa, ya que la disminución de las concentraciones de dolutegravir pueden causar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a dolutegravir u otros agentes antirretrovirales administrados concomitantemente. No se estudió dolutegravir en pacientes con requerimiento de diálisis.

***Insuficiencia hepática***

Dolutegravir es metabolizado y eliminado principalmente por el hígado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Puntaje de Child-Pugh A ó B). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa (Puntaje de Child-Pugh C) sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Por lo tanto, no se recomienda dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa.

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

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.

***Sexo***

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



Laboratorios  
**RICHMOND**

**ZEVUVIR®**

### **Raza**

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

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

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:**

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 ó A, G140S, Q148H/R ó K; M154I ó N155H. En los aislamientos de 1 a 3 pacientes aparecieron sustituciones E92Q, Y143R ó 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 apareció 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:**

Se evaluó la susceptibilidad de dolutegravir contra virus del VIH-1 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI (con sustituciones únicas y con 2 ó 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 ó 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.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**ZEVUVIR®**

***Cepas resistentes a inhibidores de la transcriptasa reversa y a inhibidores de proteasas:***

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

**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

**POSOLOGÍA**

**Adultos**

Los comprimidos de dolutegravir pueden tomarse con ó sin los alimentos.

**Adultos**

Dosificación de dolutegravir recomendada en pacientes adultos

<b>Población</b>	<b>Dosis recomendada</b>
Sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin INSTI	50 mg una vez al día
Sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin experiencia a INSTI administrado concomitantemente con los siguientes inductores potentes de UGT1A/CYP3A: efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir ó rifampicina	50 mg dos veces al día
Tratamiento previo con INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó con sospecha clínica de resistencia a INSTI <sup>a</sup>	50 mg dos veces al día

<sup>a</sup> Si es posible, deben considerarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos (Ver Interacciones).

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

**Pacientes pediátricos**

***Sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin experiencia a INSTI:***

La dosis de dolutegravir recomendada en pacientes pediátricos a partir de los 12 años y con un peso de al menos 40 kg es de 50 mg administrados por vía oral una vez al día.

Si se administra concomitantemente con ciertos inductores UGT1A ó CYP3A4, entonces la dosis de dolutegravir recomendada es de 50 mg dos veces al día.



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

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

#### Embarazo

Mujeres adolescentes y adultas en edad fértil se deben realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.

#### Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con dolutegravir no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad ó mayores para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la administración de dolutegravir en pacientes ancianos debe realizarse con cuidado dada la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal ó cardíaca y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

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



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

#### Dosis Olvidadas

Si olvida una dosis de ZEVUVIR®, tómela tan pronto como lo recuerde. Si esto ocurre dentro de las 4 horas de su próxima dosis, salteé la dosis que olvidó y tome la próxima dosis en su horario habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a dolutegravir o a alguno de los excipientes.

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.

### **ADVERTENCIAS**

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

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



Laboratorios  
**RICHMOND**

**ZEUVIR®**

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

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

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

#### Redistribución grasa

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

## **PRECAUCIONES**

### ***Toxicidad Embrifetal***

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.

### ***Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***

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

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

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

Etravirina disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero el efecto de etravirina se mitigó con la administración concomitante de lopinavir/ritonavir ó darunavir/ritonavir y se espera que se mitigue con atazanavir/ritonavir (Tabla 4).

*In vitro* dolutegravir no fue sustrato de OATP1B1 ó OAT1B3.

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

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

Dolutegravir inhibió *in vitro* al transportador renal de cationes orgánicos, OCT2 ( $Cl_{50} = 1,93\mu M$ ) y el transportador de extrusión de múltiples drogas y toxinas (MATE por sus siglas en inglés) ( $Cl_{50} = 6,34 \mu M$ ). *In vivo*, dolutegravir inhibe la secreción tubular de creatinina por inhibición del OCT2 y potencialmente MATE1. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las drogas eliminadas por OCT2 ó MATE1, dofetilida y metformina. (Tabla 4).

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

*In vitro*, dolutegravir no inhibió ( $Cl_{50} > 50 \mu M$ ) los siguientes: citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin disfosfato-(UDP) – Glucoronosil transferasa 1A1 (UGT1A1),



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

glucoproteína P (P-gp), proteína de resistencia al cáncer mamario (BCRP), bomba exportadora de sales biliares (BSEP) polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1 y proteína de resistencia multimedicamentosa (MRP)2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 ni al CYP3A4. En base a estos datos y en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas ó transportadores.

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

### **Tabla de interacciones**

#### **Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas**

La Tabla 4 proporciona las recomendaciones clínicas resultantes de las interacciones medicamentosas con dolutegravir. Estas recomendaciones se basan en los estudios de interacción medicamentosa ó bien en las interacciones anticipadas debidas a la magnitud de interacción esperada y a la posibilidad de eventos adversos serios ó pérdida de eficacia.

**Tabla 4. Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas: Basado en los estudios de interacción medicamentosa ó en las interacciones anticipadas, es posible que se recomienden modificaciones de la dosis ó del régimen (Ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN).**

<b>Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco</b>	<b>Efecto sobre la concentración de dolutegravir y/o del fármaco concomitante</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Agentes antivirales anti-VIH1</b>		
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Etravirina <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	No se recomienda el uso de Dolutegravir con etravirina sin administrar en forma concomitante atazanavir/ritonavir darunavir/ritonavir ó lopinavir/ritonavir



Laboratorios  
RICHMOND

ZEVUVIR®

Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Efavirenz <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	Ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo ó en pacientes con tratamiento previo sin INSTI.  En los pacientes tratados con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI, deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos <sup>b</sup> .
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Nevirapina <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	Evitar la administración concomitante de nevirapina porque no existen datos suficientes como para hacer recomendaciones de dosificación
Inhibidor de proteasa: Fosamprenavir/ritonavir <sup>a</sup> Tipranavir <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	En pacientes sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin INSTI se recomienda ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día.  En pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos <sup>b</sup> .
<b>Otros agentes</b>		
Carbamacepina	↓ Dolutegravir	Ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo ó en pacientes con tratamiento previo sin experiencia con INSTI.  Usar un tratamiento alternativo que no incluya Carbamacepina cuando sea posible en pacientes con experiencia con INSTI o con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI <sup>b</sup> .
Oxcabacepina Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ Dolutegravir	Evitar la administración concomitante con dolutegravir porque no existen datos suficientes como para hacer recomendaciones.



Medicaciones que contienen cationes, polivalentes (por ej. Mg, o Al)  Antiácidos <sup>a</sup> ó laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos amortiguados	↓ Dolutegravir	Administrar Dolutegravir 2 horas antes ó 6 horas después de tomar medicamentos que contengan cationes polivalentes
Suplementos orales de Calcio o hierro, incluyendo multivitamínicos que contengan calcio o hierro) <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	Administrar Dolutegravir 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos que contengan calcio o hierro. Alternativamente se puede administrar Dolutegravir con suplementos de hierro o Calcio junto con alimentos.
Metformina	↑ Metformina	Con su uso concomitante, considerar limitar la dosis diaria total de Metformina a 1000 mg, ya sea cuando se inicia Metformina o Dolutegravir. Cuando se discontinúa Dolutegravir, se puede requerir un ajuste de la dosis de Metformina. Se recomienda monitorear la glucosa sanguínea cuando se inicia el uso concomitante y luego del retiro de Dolutegravir
Rifampicina <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	En pacientes sin tratamiento previo ó experimentados con tratamiento previo sin experiencia a INSTI se recomienda ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día.  Si es posible, en pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI deben usarse otras alternativas a la rifampicina <sup>b</sup> .

<sup>a</sup> Ver el grado de interacción en PROPIEDADES FARMACOCINETICAS (Tabla 1).

<sup>b</sup> Las menores exposiciones a dolutegravir observadas en pacientes tratados previamente con INSTI (con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI al administrarlo conjuntamente con ciertos inductores puede causar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a Dolutegravir u otros agentes antirretrovirales administrados concomitantemente.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**ZEVUVIR®**

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

### Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratones y ratas con dolutegravir. Se administraron dosis de hasta 500 mg/kg en ratones y de hasta 50 mg/kg en ratas. En ratones, no se observaron aumentos significativos de la incidencia de neoplasias relacionadas al fármaco con las dosis máximas evaluadas, que produjeron exposiciones de AUC de dolutegravir aproximadamente 14 veces superiores a las de los seres humanos con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día. En ratas, no se observaron aumentos de la incidencia de neoplasias relacionadas al fármaco con la dosis máxima evaluada, que produjo exposiciones de AUC de dolutegravir 10 veces y 15 veces superiores en machos y hembras a las de los seres humanos con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día, respectivamente.

### Mutagénesis

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

### Deterioro de la fertilidad

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

### Datos en animales

Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 27 veces la dosis en seres humanos de 50 mg dos veces al día y no revelaron ninguna evidencia de alteraciones en la fertilidad ó daño fetal producido por dolutegravir.

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

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



Laboratorios  
**RICHMOND**

**ZEVUVIR®**

### Mujeres y hombres en edad reproductiva

#### Test de embarazo

Se debe realizar test en adolescentes y adultos en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.

#### Anticoncepción

Los adolescentes y adultos con edad reproductiva deben evitar utilizar dolutegravir al momento de la concepción a lo largo del primer trimestre de embarazo debido al riesgo potencial de defectos en el tubo neural.

Es importante advertir a los adolescentes y adultos en edad reproductiva que toman dolutegravir que deben usar en forma habitual un método anticonceptivo efectivo.

#### Embarazo

Como los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en seres humanos y en los estudios en animales se ha demostrado que dolutegravir atraviesa la placenta, el uso de dolutegravir debe evitarse 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.

#### Lactancia

Se recomienda que las madres con infección por VIH1 no amamenten a sus lactantes para evitar el riesgo de transmisión posnatal de la infección por el VIH-1. Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna, afecta la producción de leche humana o si tiene efecto sobre el lactante. Los estudios en ratas lactantes indican la presencia de dolutegravir en la leche de las ratas.

Debido a la posibilidad de transmisión del VIH (en niños HIV negativos), el desarrollo de resistencia viral (en niños HIV positivos) y a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes similares a aquellas observadas en adultos, debe instruirse a las madres de no amamantar si están recibiendo dolutegravir.

#### Población pediátrica

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

Se evaluó la seguridad y las respuestas virológicas e inmunológicas en pacientes con tratamiento previo sin INSTI e infección por el VIH-1 de 12 hasta



< 18 años de edad que recibieron Dolutegravir en un estudio abierto y multicéntrico de determinación de dosis.

Los parámetros farmacocinéticos, evaluados en algunos sujetos con un peso de al menos 40 kg que recibieron 50 mg por día fueron similares a los de los adultos que recibieron 50 mg una vez al día.

Ver las recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad y con un peso de al menos 40 kg.

La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en adultos.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas se detallan en la sección de Advertencias del prospecto:

- Reacción de hipersensibilidad
- Efectos sobre los parámetros bioquímicos hepáticos séricos en pacientes con coinfección por hepatitis B ó C
- Redistribución de grasa
- Síndrome de reconstitución inmune

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

### Tabla 5 reacciones adversas:

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir, se incluyen de acuerdo el sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ), raras ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ). Estos eventos se incluyeron debido a su seriedad y evaluación de posible relación causal.

<b>Trastorno del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
	Síndrome de reconstitución inmune	Poco frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio, sueños anormales	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Ideación o intento de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)	Poco frecuentes



Laboratorios  
**RICHMOND**

**ZEVUVIR®**

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Frecuentes
	Mareo	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, vómitos	Frecuentes
	Flatulencias	Frecuentes
	Dolor abdominal, dolor abdominal alto	Frecuentes
	Molestias abdominal	Frecuentes
	Diarrea	Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Hepatitis	Poco frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Insuficiencia renal	Frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Purito, erupción	Frecuentes
<b>Trastornos osteoarticulares</b>	Miositis	Frecuentes
<b>Oído y Laberinto</b>	Vértigo	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Fatiga	Frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento ALT y/o AST	Frecuentes
	Aumento CPK	Frecuentes

#### Alteraciones de laboratorio

##### Cambios en la creatinina sérica:

Se ha demostrado que dolutegravir aumenta la creatinina sérica por inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal. Los aumentos de la creatinina fueron comparables por los NRTI de base y fueron similares en los pacientes con tratamiento previo.

##### Coinfección con Hepatitis B o C:

Se ha observado que 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. En algunos casos, sujetos infectados con hepatitis B y/o C presentaron un aumento 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.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis con Dolutegravir. Si ocurre una sobredosis, debe controlarse al paciente y



proporcionar el tratamiento estándar de sostén que corresponda. Como dolutegravir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que sea eliminado en forma significativa por diálisis.

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

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

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**


**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

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

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

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente  
no puede repetirse sin una nueva re

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113  
ción médica y



“Fecha de revisión última.....”  
anmat  
ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



anmat  
Laboratorios Richmond SACIF  
CUIT 30501152826  
Gerencia  
23



anmat

**PROYECTO DE ROTULO**

**ZEVUVIR®  
DOLUTEGRAVIR 50 mg  
Comprimidos recubiertos**

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



anmat  
ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



anmat  
Laboratorios Richmond SACIF  
CUIT 30501152826  
Gerencia



anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE  
SECUNDARIO**

**ZEVUVIR®  
DOLUTEGRAVIR 50 MG  
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FÓRMULA CUALITATIVA**

**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

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACIÓN**

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

**PRESENTACION**

Estuche conteniendo 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos cada uno.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

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

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**



anmat

ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



anmat

Laboratorios Richmond SACIF  
CUIT 30501152826  
Gerencia



anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

22 de marzo de 2019

**DISPOSICIÓN N° 2195**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58930**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000326-17-8**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

DOLUTEGRAVIR 50 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

655655



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 11 DE MARZO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 2195**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58930**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS RICHMOND SACIF

Nº de Legajo de la empresa: 6294

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ZEVUVIR

Nombre Genérico (IFA/s): DOLUTEGRAVIR

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
DOLUTEGRAVIR 50 mg

<b>Excipiente (s)</b>
MANITOL 145,4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 60 mg NÚCLEO 1
POVIDONA (PVP K-30) 15 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 21 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 6 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 2910/5 2,925 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 8000 0,81 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO MICRONIZADA 1,449 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,18 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,036 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 15 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX12

Acción terapéutica: Antirretroviral

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Dolutegravir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Limitaciones de uso: • El uso de Dolutegravir en pacientes con experiencia de tratamiento con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) debe estar guiado por el número y tipo de sustituciones INSTI de base. La eficacia de Dolutegravir 50 mg dos veces al día está reducida en pacientes con una sustitución de resistencia en Q148 más 2 o más sustituciones adicionales de resistencia a INSTI, incluyendo T66A, L741/M, E138A/D/K/T, G140/S/A/C, Y143R/C/H, E157Q, G163S/E/K/Q ó G193E/R

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.	1164/17 3649/17	CALLE 3 N° 519	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.	1164/17 3649/17 .	CALLE 3 N° 519	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.	1164/17 3649/17	CALLE 3 N° 519	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000326-17-8



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAJ), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

