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

DISPOSICIÓN Nº 3405

BUENOS AIRES, 29 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001157-14-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

DISPOSICIÓN Nº 3405

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que por expediente 1-0047-0000-1513-14-9 la firma recurrente presentó el Plan de Gestión de Riesgo ante el Departamento de Farmacovigilancia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

DISPOSICIÓN Nº 3405

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TIVICAY y nombre/s genérico/s DOLUTEGRAVIR, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

DISPOSICIÓN Nº 3405

ARTICULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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, y presentar el Plan de Gestión de Riesgo debidamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia.

ARTICULO 6º.- Establése que la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá encontrarse aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia.

ARTICULO 7º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades

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

DISPOSICIÓN Nº 3405

Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-001157-14-1

DISPOSICIÓN Nº: 3405

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3405

Nombre comercial: TIVICAY

Nombre/s genérico/s: DOLUTEGRAVIR

País de origen de elaboración: INGLATERRA.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GLAXO OPERATIONS UK LTD (GRANEL), GLAXOSMITHKLINE LLC (ACOND. PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE, CÓDIGO POSTAL SG12 0DJ, INGLATERRA (GRANEL); 1011: NORTH ARENDELL AVENUE, ZEBULON, NORTH CAROLINA, CÓDIGO POSTAL 27597, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES 3690 VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TIVICAY.

Clasificación ATC: J05AX12.

Indicación/es autorizada/s: DOLUTEGRAVIR ES UN INHIBIDOR DE LA TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA (INSTI) DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 (VIH-1) INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 EN ADULTOS Y NIÑOS A PARTIR DE LOS 12 AÑOS DE EDAD Y CON UN PESO DE AL MENOS 40 KG. ANTES DE COMENZAR CON ESTE PRODUCTO DEBE CONSIDERARSE: SE OBSERVÓ UNA RESPUESTA VIROLÓGICA ESCASA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON DOLUTEGRAVIR 50 MG DOS VECES AL DÍA CON RESISTENCIA A INHIBIDORES DE TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA (INSTI) MEDIANTE UNA SUSTITUCIÓN EN Q148 MÁS 2 O MÁS SUSTITUCIONES ADICIONALES DE RESISTENCIA A INSTI, INCLUYENDO L74I/M, E138A/D/K/T, G140A/S, Y143H/R, E157Q, G163E/K/Q/R/S Ó G193E/R.

Concentración/es: 50 mg DE DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO) 50 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 21 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 6 mg, POVIDONA K 29-32

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

15 mg, D-MANITOL C.S.P. 145.4 mg, OPADRY II YELLOW 85F92461 9 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) BLANCOS, OPACOS, CON CIERRES DE POLIPROPILENO A PRUEBA DE NIÑOS.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 3405

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN

ANMAT Nº: 3405

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ETIQUETA

TIVICAY®
DOLUTEGRAVIR 50mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de **TIVICAY®** contiene:
Dolutegravir sódico 52.6 mg (equivalente a Dolutegravir 50.0 mg); Celulosa microcristalina 60 mg; Povidona K29/32 15.0 mg; Glicolato de almidón sódico 21.0 mg; Estearil fumarato sódico 6.0 mg; D-Manitol c.s p. 145.4 mg; Opadry® II amarillo (85F92461) 9.0 mg; Agua Purificada[1].

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° .....
Lote / vencimiento: .....

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

(*) Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Seasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

3405

PROYECTO DE ETIQUETA

M.S.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

TIVICAY®
DOLUTEGRAVIR 50mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de **TIVICAY®** contiene:
Dolutegravir sódico 52.6 mg (equivalente a Dolutegravir 50.0 mg); Celulosa microcristalina 60 mg; Povidona K29/32 15.0 mg; Glicolato de almidón sódico 21.0 mg; Estearil fumarato sódico 6.0 mg; D-Manitol c.s p. 145.4 mg; Opadry® II amarillo (85F92461) 9.0 mg; Agua Purificada[1].

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° .....
Lote / vencimiento: .....

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

(*) Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Lorrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

3405

PROYECTO DE ETIQUETA

TIVICAY®
DOLUTEGRAVIR 50mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de **TIVICAY®** contiene:
Dolutegravir sódico 52.6 mg (equivalente a Dolutegravir 50.0 mg); Celulosa microcristalina 60 mg; Povidona K29/32 15.0 mg; Glicolato de almidón sódico 21.0 mg; Estearil fumarato sódico 6.0 mg; D-Manitol c.s p. 145.4 mg; Opadry® II amarillo (85F92461) 9.0 mg; Agua Purificada[1].

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° .....
Lote / vencimiento: .....

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

(*) Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T.
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larregue
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

3405

A.N.M.A.T. FOLIO 1012 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

TIVICAY®
DOLUTEGRAVIR 50mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de **TIVICAY®** contiene:
Dolutegravir sódico 52.6 mg (equivalente a Dolutegravir 50.0 mg); Celulosa microcristalina 60 mg; Povidona K29/32 15.0 mg; Glicolato de almidón sódico 21.0 mg; Estearil fumarato sódico 6.0 mg; D-Manitol c.s p. 145.4 mg; Opadry® II amarillo (85F92461) 9.0 mg; Agua Purificada[1].

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° .....
Lote / vencimiento: .....

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

(*) Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 016

PROYECTO DE PROSPECTO

TIVICAY®
DOLUTEGRAVIR 50mg
Comprimidos recubiertos

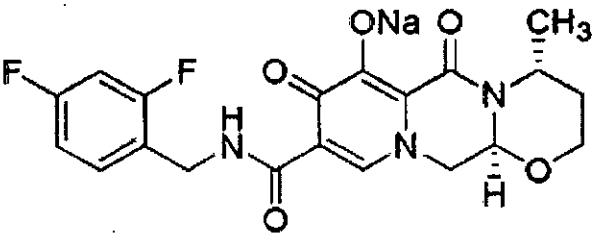
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de **TIVICAY®** contiene:
Dolutegravir sódico 52.6 mg (equivalente a Dolutegravir 50.0 mg); Celulosa microcristalina 60 mg; Povidona K29/32 15.0 mg; Glicolato de almidón sódico 21.0 mg; Estearil fumarato sódico 6.0 mg; D-Manitol c.s p. 145.4 mg; Opadry® II amarillo (85F92461) 9.0 mg; Agua Purificada[1].

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico. Código ATC: J05AX12.
f
INDICACIONES
TIVICAY® es un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos y niños a partir de los 12 años de edad y con un peso de al menos 40 kg.
Antes de comenzar con **TIVICAY®** debe considerarse:
-Se observó una respuesta virológica escasa en los pacientes tratados con **TIVICAY®** 50 mg dos veces al día con resistencia a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) mediante una sustitución en Q148 más 2 ó más sustituciones adicionales de resistencia a INSTI, incluyendo L74I/M, E138A/D/K/T, G140A/S, Y143H/R, E157Q, G163E/K/Q/R/S ó G193E/R (Ver **MICROBIOLOGÍA**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades Farmacodinámicas
Descripción
TIVICAY® contiene dolutegravir, como dolutegravir sódico, un INSTI del VIH. El nombre químico del dolutegravir sódico es (4R,12aS)-9-{[(2,4-difluorofenil)metil]carbamoil}-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino [2,1-b][1,3]oxazin-7-olato sódico. La fórmula empírica es $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ y el peso molecular es de 441,36 g/mol. Su fórmula estructural es la siguiente:



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

Mecanismo de acción
TIVICAY® es un agente antiviral contra el VIH-1 (Ver **MICROBIOLOGÍA**).

Farmacodinamia

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 101 MESA DE ENTRADAS

En un estudio aleatorizado de determinación de dosis, los pacientes con infección por VIH-1 tratados con monoterapia de dolutegravir demostraron una actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis con medias de disminución del ARN del VIH-1 desde la visita basal al día 11 de $\log_{10}$ de 1,5; 2,0 y 2,5 para dolutegravir 2 mg, 10 mg y 50 mg una vez al día, respectivamente. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días luego de la última dosis en el grupo con 50 mg.

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

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

Propiedades Farmacocinéticas

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

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

Parámetro	50 mg 1 vez al día Media geométrica[a] (%CV)	50 mg dos veces al día Media geométrica[b] (%CV)
$AUC_{(0-24)}$ (mcg.h/ml)	53,6 (27)	75,1 (35)
Cmax (mcg/ml)	3,67 (20)	4,15 (29)
Cmin (mcg/ml)	1,11 (46)	2,12 (47)

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

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

Distribución
Según los datos *in vivo*, dolutegravir se une ampliamente (≥98,9%) a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Basado en un análisis farmacocinético poblacional, se calcula que el volumen de distribución aparente (Vd/F) luego de la administración de 50 mg una vez al día es de 17,4 l.
Líquido cefalorraquídeo (LCR): En 11 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 18 ng/ml (rango: 4 ng/ml a 232 ng/ml) 2 a 6 horas posdosis luego de 2 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 [^{14}C] dolutegravir, el 53% de la dosis oral total se excreta intacta en las heces. El 31% de la dosis oral total se excreta en la orina representado por un éter de glucurónido de dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total) y su producto hidrolítico de N-dealquilación (3,6% de la dosis total). La eliminación renal del fármaco intacto fue baja (<1% de la dosis).
Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y una depuración aparente (CL/F) de 1,0 l/h.
Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos: En un metanálisis de estudios de pacientes sanos, los pacientes con genotipos UGT1A1 (n=7) que conferían un escaso metabolismo de dolutegravir tuvieron una depuración de dolutegravir 32% menor y un AUC 46% mayor en comparación con los pacientes con genotipos asociados con un metabolismo normal a través del UGT1A1 (n = 41).

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 1010 MESA DE ENTRADAS

Por lo tanto, no se recomienda el uso de **TIVICAY®** en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Coinfección por VHB/VHC: 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.

Insuficiencia renal: La depuración renal del fármaco intacto es una vía menor de eliminación de dolutegravir. En un estudio que comparó 8 pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr <30 ml/min) con 8 controles sanos equivalentes, el AUC, C_{max} y C_{24} de dolutegravir disminuyeron un 40%, 23% y 43%, respectivamente, en comparación con los de los pacientes sanos equivalentes. Se desconoce la causa de esta disminución. El análisis farmacocinético poblacional usando los datos de los estudios SAILING y VIKING-3 indicó que la insuficiencia renal leve a moderada no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis en pacientes sin tratamiento previo 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 (Ver **MICROBIOLOGÍA**) con insuficiencia renal severa, ya que la disminución de las concentraciones de dolutegravir pueden causar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a **TIVICAY®** u otros agentes antirretrovirales administrados concomitantemente. No se estudió dolutegravir en pacientes con requerimiento de diálisis.

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.

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

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

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

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

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 020 MESA DE ENTRADAS

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

Interacciones medicamentosas: Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con **TIVICAY®** y otros fármacos con probabilidad de ser administrados concomitantemente ó usados con frecuencia como trazadores de interacciones farmacocinéticas. Como no se espera que **TIVICAY®** afecte la farmacocinética de otros fármacos dependientes del metabolismo hepático (Tabla 3) (Ver **INTERACCIONES**), el foco primario de estos estudios de interacción medicamentosa fue evaluar el efecto del fármaco administrado concomitantemente sobre **TIVICAY®** (Tabla 4).
En la Tabla 11 se proporcionan las recomendaciones posológicas ó de los regímenes como resultado de las interacciones medicamentosas establecidas u otras interacciones significativas con **TIVICAY®** (Ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES**).

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

Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	**Dosis de TIVICAY®**	**n**	**Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente con/sin TIVICAY® Ausencia de efecto = 1,00**		
			C_{max}	AUC	C_T ó C_{24}
Etinilestradiol 0,035 mg	50 mg dos veces al día	15	0,99 (0,91 a 1,08)	1,03 (0,96 a 1,11)	1,02 (0,93 a 1,11)
Metadona 16 a 150 mg	50 mg dos veces al día	11	1,00 (0,94 a 1,06)	0,98 (0,91 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)
Midazolam 3 mg	25 mg una vez al día	10	-	0,95 (0,79 a 1,15)	-
Norgestromina 0,25 mg	50 mg dos veces al día	15	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	16	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	15	1,09 (0,97 a 1,23)	1,12 (1,01 a 1,24)	1,19 (1,04 a 1,35)

Tabla 4. Resumen del efecto de los fármacos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de **TIVICAY®**.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 027 MESA DE ENTRADAS

Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de TIVICAY®	n	Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos de TIVICAY® con/sin fármacos administrados concomitantemente Ausencia de efecto = 1,00		
			C_{max}	AUC	C_T ó C_{24}
Atazanavir 400 mg una vez al día	30 mg una vez al día	12	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,52 a 3,11)
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg una vez al día	30 mg una vez al día	12	1,34 (1,25 a 1,42)	1,62 (1,50 a 1,74)	2,21 (1,97 a 2,47)
Tenofovir 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	15	0,97 (0,87 a 1,08)	1,01 (0,91 a 1,11)	0,92 (0,82 a 1,04)
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	15	0,89 (0,83 a 0,97)	0,78 (0,72 a 0,85)	0,62 (0,56 a 0,69)
Efavirenz 600 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	0,61 (0,51 a 0,73)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)
Etravirina 200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	16	0,48 (0,43 a 0,54)	0,29 (0,26 a 0,34)	0,12 (0,09 a 0,16)
Etravirina + Darunavir/ritonavir 200 mg + 600/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	9	0,88 (0,78 a 1,00)	0,75 (0,69 a 0,81)	0,63 (0,52 a 0,76)
Etravirina + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	8	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)
Fosamprenavir/ ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	12	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	15	1,00 (0,94 a 1,07)	0,97 (0,91 a 1,04)	0,94 (0,85 a 1,05)
Antiácido (Maalox®) Administración simultánea	Dosis única de 50 mg	16	0,28 (0,23 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,26 (0,21 a 0,31)
Antiácido (Maalox®) 2 hs después de **TIVICAY®**	Dosis única de 50 mg	16	0,82 (0,69 a 0,98)	0,74 (0,62 a 0,90)	0,70 (0,58 a 0,85)
Multivitamínico (One-A-Day®) Administración simultánea	Dosis única de 50 mg	16	0,65 (0,54 a 0,77)	0,67 (0,55 a 0,81)	0,68 (0,56 a 0,82)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 022 MESA DE ENTRADAS

Omeprazol 40 mg una vez al día	Dosis única de 50 mg	12	0,92 (0,75 a 1,11)	0,97 (0,78 a 1,20)	0,95 (0,75 a 1,21)
Prednisona 60 mg una vez al día con reducción progresiva	50 mg una vez al día	12	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,06 a 1,28)
Rifampicina[a] 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	11	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Rifampicina[b] 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	11	1,18 (1,03 a 1,37)	1,33 (1,15 a 1,53)	1,22 (1,01 a 1,48)
Rifabutina 300 mg once daily	50 mg una vez al día	9	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	16	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,05 a 1,19)	1,22 (1,15 a 1,30)
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	14	0,54 (0,50 a 0,57)	0,41 (0,38 a 0,44)	0,24 (0,21 a 0,27)
Telaprevir 750 mg cada 8 horas	50 mg una vez al día	15	1,18 (1,11 a 1,26)	1,25 (1,19 a 1,31)	1,40 (1,29 a 1,51)
Boceprevir 800 mg cada 8 horas	50 mg una vez al día	13	1,05 (0,96 a 1,15)	1,07 (0,95 a 1,20)	1,08 (0,91 a 1,28)

[a] La comparación es de rifampicina ingerida con **TIVICAY®** 50 mg dos veces al día comparado con **TIVICAY®** 50 mg dos veces al día.
[b] La comparación es de rifampicina ingerida con **TIVICAY®** 50 mg dos veces al día comparado con **TIVICAY®** 50 mg una vez al día.

Microbiología

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

Actividad antiviral en cultivos celulares: Dolutegravir demostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje con valores medios de CE_{50} de 0,5 nM (0,21 ng/ml) a 2,1 nM (0,85 ng/ml) en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y en células MT-4. En un ensayo de susceptibilidad de la integrasa viral usando la región que codifica la integrasa a partir de aislamientos clínicos, dolutegravir demostró actividad antiviral contra 13 aislamientos clínicamente diversos de clados 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 clados 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 073 MESA DE ENTRADAS

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: *Cultivos celulares*: Se seleccionaron virus resistentes a dolutegravir en cultivos celulares de diferentes cepas y clados 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 se seleccionaron para realizar sustituciones adicionales de la integrasa, confiriendo una menor susceptibilidad a dolutegravir (cambio de incremento de 13 a 46 veces). Las sustituciones adicionales de la integrasa incluyeron a T97A, E138K, G140S y M154I. Se seleccionó el pasaje de virus mutantes que contenían G140S y Q148H para L74M, E92Q y N155H.

Pacientes sin tratamiento previo: Ninguno de los pacientes de las ramas de tratamiento con dolutegravir 50 mg una vez al día en los estudios sin tratamiento previo SPRING-2 y SINGLE tuvo disminución detectable de la susceptibilidad a dolutegravir ó a los NRTI de base en el subgrupo de análisis de la resistencia (n = 6 con ARN de VIH-1 > 400 copias/ml al momento del fracaso ó en la última visita hasta la semana 48 que tuvieran datos sobre resistencia). Un paciente adicional del estudio SINGLE con 275 copias/ml de ARN de VIH-1 tuvo una sustitución de resistencia a INSTI (E157Q/P) derivada del tratamiento detectada en la semana 24 pero sin una disminución correspondiente de la susceptibilidad a dolutegravir. En la rama con dolutegravir de los estudios SPRING-2 ó SINGLE no se aisló ninguna resistencia genotípica derivada del tratamiento al régimen de base.

Pacientes con tratamiento previo sin inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: En el estudio SAILING, los virus de 5 de 15 pacientes de la rama con dolutegravir y datos de resistencia posbasal mostraron evidencias de sustituciones de la integrasa derivadas del tratamiento (1 paciente con L74I/M, Q95Q/L ó V151V/I cada uno y 2 pacientes con R263K). Sin embargo, ninguno de los aislamientos de estos pacientes tuvo disminuciones fenotípicas detectables de la susceptibilidad a dolutegravir ó a raltegravir. En la rama comparadora con raltegravir, 9 de 32 pacientes con datos de resistencia posbasal tuvieron evidencias de sustituciones derivadas de resistencia a INSTI (L74M, E92E/Q, Q95Q/R, T97A, G140A/S, Y143C/R, Q148H/R, V151I, N155H, E157E/Q y G163G/R) y resistencia fenotípica a raltegravir.

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

Respuesta por genotipo basal: De los 183 pacientes con datos basales, el 30% albergaba virus con una sustitución en Q148 y el 33% no tenía ninguna sustitución de resistencia primaria a INSTI (T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R y N155H) en la visita basal pero tenían evidencias genotípicas históricas de sustituciones de resistencia a INSTI, evidencias fenotípicas de resistencia a elvitegravir ó raltegravir ó evidencias genotípicas de sustituciones de resistencia a INSTI al momento de la selección.
Se analizaron las tasas de respuesta por genotipo basal usando un subconjunto de pacientes que habían alcanzado la semana 24, así como aquellos que habían

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 1024 MESA DE ENTRADAS

discontinuado ó tenido rebotes virales antes de la semana 24 (n = 124) (Tabla 5). La tasa de respuesta en la semana 24 de los pacientes que sólo tenían evidencias históricas de resistencia a INSTI en la visita basal fue del 75% (33/44). La tasa de respuesta a la semana 24 para regímenes que contenían dolutegravir fue del 36% (13/36) cuando tenían sustituciones Q148 en la visita basal; siempre estuvo presente la Q148 con sustituciones adicionales de resistencia a INSTI. Se observaron respuestas virológicas disminuidas (25% (7/28)) cuando en la visita basal estaban presentes ≥ 3 de las siguientes sustituciones de resistencia a INSTI: L74I/M, E138A/D/K/T, G140A/S, Y143H/R, Q148H/R, E157Q, G163E/K/Q/R/S ó G193E/R.

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

Genotipo basal	**Respuesta en la Semana 24 (< 50 copias/ml) N del Subconjunto = 124**
Respuesta global	64% (79/124)
N155H sin sustitución Q148	80% (16/20)
Y143C/H/R sin sustitución Q148	56% (10/18)
Q148H/R + G140A/S sin sustituciones adicionales de resistencia a INSTI	56% (10/18)
Q148H/R + ≥ 2 sustituciones de resistencia a INSTI[a,b]	18% (3/17)

[a] Las sustituciones de resistencia a INSTI incluyen L74I/M, E138A/D/K/T, G140A/S, Y143H/R, E157Q, G163E/K/Q/R/S ó G193E/R.
[b] La vía más común con Q148H/R + ≥2 sustituciones de resistencia a INSTI tenía sustituciones Q148+G140+E138 (n = 12).

Respuesta por fenotipo basal: Se analizaron las tasas de respuesta por fenotipo basal usando un subconjunto de pacientes que habían alcanzado la semana 24, así como aquellos que discontinuaron ó tuvieron rebotes virales antes de la semana 24 (n = 120) (Tabla 6). Estos grupos fenotípicos basales se basan en los pacientes enrolados en el estudio VIKING-3 y no se prevé que representen puntos de corte definitivos de susceptibilidad clínica para dolutegravir. Los datos se proporcionan para guiar a los médicos sobre la probabilidad de éxito virológico basado en la susceptibilidad pretratamiento a dolutegravir en pacientes resistentes a INSTI.

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

Fenotipo basal de dolutegravir (Cambio en veces desde la referencia)	**Respuesta en la Semana 24 (<50 copias/ml) N del subconjunto = 120**
Respuesta global	63% (75/120)
Cambio <3 veces	72% (63/87)
Cambio de 3 a <10 veces	42% (10/24)
Cambio ≥10 veces	22% (2/9)

Resistencia a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa derivada del tratamiento: En el estudio VIKING-3 hubo 40 pacientes con un régimen de dolutegravir dos veces al día con un ARN del VIH-1 >400 copias/ml en la semana 24, en el punto temporal del fracaso ó en el último punto temporal del estudio que se incluyeron en el conjunto del análisis de resistencia de la semana 24. En el conjunto del análisis de

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

resistencia de la semana 24, el 45% (18/40) de los pacientes tuvo sustituciones de resistencia a INSTI derivadas del tratamiento en sus aislamientos. La sustitución de resistencia a INSTI derivada del tratamiento más frecuente fue la T97A. Otras sustituciones de resistencia a INSTI derivadas frecuentemente incluyeron E138K ó A, G140S ó A ó Q148H ó R ó K; en los pacientes con cambios documentados al momento del enrolamiento en el estudio ó antes se detectaron sustituciones Q148. En los aislamientos de 1 ó 2 pacientes aparecieron sustituciones L74M, E92Q, Y143H ó C, S147G, V151A, M154I y N155H 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 23 veces (rango: 0,92 a 209) (n = 18). También apareció resistencia a uno ó más fármacos de base en el régimen con dolutegravir dos veces al día en el 30% (12/40) de los pacientes del conjunto del análisis de resistencia de la semana 24.

Resistencia cruzada: Cepas de VIH-1 y VIH-2 mutantes de sitio dirigido resistentes a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: Se evaluó la susceptibilidad de dolutegravir contra 60 virus del VIH-1 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI (28 con sustituciones únicas y 32 con 2 ó más sustituciones) y 6 virus del VIH-2 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI. Las sustituciones únicas de resistencia a INSTI T66K, I151L y S153Y confirieron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir >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.

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de **TIVICAY®** se basa en los análisis de los datos de 2 estudios, SPRING-2 (ING113086) y SINGLE (ING114467), en pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo (n = 1.641); 1 estudio, SAILING (ING111762), en pacientes infectados por el VIH-1 con tratamiento previo sin tratamiento previo con INSTI (n = 715); y del estudio VIKING-3 (ING112574) en pacientes infectados por el VIH-1 tratados previamente con INSTI (n = 183). El uso de **TIVICAY®** en pacientes pediátricos de 12 años de edad ó mayores se basa en la evaluación de la seguridad, farmacocinética y eficacia durante 24 semanas en un estudio multicéntrico y abierto en pacientes (n = 23) sin resistencia a INSTI.

Pacientes adultos

Pacientes sin tratamiento previo: La eficacia de **TIVICAY®** en adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo se basa en los análisis de los datos de 48 semanas de 2 estudios aleatorizados, internacionales, multicéntricos, doble ciegos y con controles activos, SPRING-2 y SINGLE.

En el estudio SPRING-2, 822 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de **TIVICAY®** 50 mg una vez al día ó bien Raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos combinados con un tratamiento dual de NRTI en dosis fijas (sulfato de abacavir y lamivudina (KIVEXA®) ó bien emtricitabina/tenofovir (TRUVADA®). En los análisis de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 026 MESA DE ENTRADAS

eficacia y seguridad se incluyeron 808 pacientes. En la visita basal, la mediana de la edad de los pacientes era de 36 años, 13% eran mujeres, 15% no eran blancas, 11% con coinfección por el virus de la hepatitis B y/o C, 2% de Clase CDC C (SIDA), 28% tenía > 100.000 copias/ml de ARN del VIH-1, 48% tenía un recuento de células CD4+ < 350 células/mm3 y 39% recibió KIVEXA®; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En el estudio SINGLE, 833 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de **TIVICAY®** 50 mg una vez al día con dosis fijas de sulfato de abacavir y lamivudina (KIVEXA®) ó bien dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir (ATRIPLA®). En la visita basal, la mediana de la edad de los pacientes fue de 35 años, 16% eran mujeres, 32% no eran blancas, 7% con coinfección por el virus de la hepatitis C (se excluyó la coinfección por el virus de la hepatitis B), 4% de Clase CDC C (SIDA), 32% tenía >100.000 copias/ml de ARN del VIH-1 y 53% tenía un recuento de células CD4+ <350 células/mm^3; estas características eran similares entre los grupos de tratamiento.

En la Tabla 7 se proporcionan los resultados de los estudios SPRING-2 y SINGLE en la semana 48. La tabulación lado a lado es para simplificar la presentación; debido a los diferentes diseños de los estudios, no deben realizarse comparaciones directas.

Tabla 7. Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en los estudios SPRING-2 y SINGLE en la semana 48 (Algoritmo breve)

	SPRING-2		**SINGLE**	
	TIVICAY® 50 mg 1 vez al día + 2 NRTI (N = 403)	**Raltegravir 400 mg 2 veces al día + 2 NRTI (N = 405)**	**TIVICAY® 50 mg + KIVEXA® 1 vez al día (N = 414)**	**ATRIPLA® 1 vez al día (N = 419)**
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	88%	86%	88%	81%
Diferencia del tratamiento[a]	2,6% (IC 95%: -1,9%; 7,2%)		7,4% (IC 95%: 2,5%; 12,3%)	
Falta de respuesta virológica[b]	5%	7%	5%	6%
Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48	7%	7%	7%	13%
Motivos				
Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por evento adverso ó muerte[c]	2%	1%	2%	10%
Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por otros motivos[d]	5%	6%	5%	3%
Datos faltantes durante la ventana pero siguen en el estudio	0	0	0	< 1%
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en la Semana 48 por categoría basal				
Carga viral plasmática (copias/ml)				
≤100.000	91%	90%	90%	83%
>100.000	82%	75%	83%	76%

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 227 MESA DE ENTRADAS

Sexo				
Hombres	89%	86%	88%	82%
Mujeres	84%	82%	85%	75%
Raza				
Blanca	88%	86%	90%	84%
No blanca	85%	85%	84%	74%

[a] Ajustado por factores de estratificación pre-especificados
[b] Incluye pacientes que cambiaron el régimen de base (RB) por una nueva clase ó por otro no permitido por el protocolo ó debido a falta de eficacia antes de la Semana 48 (sólo en SPRING-2), pacientes que discontinuaron antes de la Semana 48 por ausencia ó pérdida de eficacia y pacientes con ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml en la ventana de la Semana 48.
[c] Incluye pacientes que discontinuaron por un evento adverso ó muerte en cualquier punto temporal desde el día 1 hasta la ventana de la semana 48 si esta no produjo datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana de la semana 48.
[d] Otros incluye motivos como retiro de consentimiento, pérdida de seguimiento, mudanza ó desvío de protocolo.
SPRING-2: Los resultados virológicos también fueron comparables entre las características basales, incluyendo recuento de linfocitos CD4+, edad y uso de KIVEXA® ó TRUVADA® como régimen de NRTI de base. La mediana del cambio en los recuentos de CD4+ desde la visita basal para ambos grupos fue de +230 células/mm^3 a las 48 semanas.
SINGLE: Las diferencias de los tratamientos se mantuvieron entre las características basales, incluyendo ARN del VIH-1, recuento de linfocitos CD4+, edad, sexo y raza. La media ajustada de los cambios en los recuentos de CD4+ desde la visita basal fue de 267 células/mm^3 en el grupo que recibía **TIVICAY®** + KIVEXA® y de 208 células/mm^3 en el grupo con ATRIPLA® a las 48 semanas. La diferencia ajustada entre las ramas de tratamiento y el IC del 95% fue de 58,9 células/mm^3 (33,4 células/mm^3, 84,4 células/mm^3) (ajustada por factores de estratificación preespecificados: ARN del VIH-1 basal, recuento basal de linfocitos CD4+ y multiplicidad).

Pacientes con tratamiento previo sin inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: En el estudio internacional, multicéntrico y doble ciego (SAILING), 719 adultos infectados por el VIH-1 tratados previamente con antirretrovirales fueron aleatorizados y recibieron ya sea **TIVICAY®** 50 mg una vez al día ó raltegravir 400 mg dos veces al día con un régimen de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes, incluyendo al menos un agente completamente activo. En los análisis de eficacia y seguridad se incluyeron 715 pacientes. En la visita basal, la mediana de la edad fue de 43 años, 32% eran mujeres, 49% no eran blancos, 16% tenía coinfección por el virus de la hepatitis B y/o C, 46% eran Clase CDC C (SIDA), 20% tenia un ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml y 72% tenía un recuento de CD4+ <350 células/mm^3; estas características fueron similares entre grupos de tratamiento. Todos los pacientes tenían al menos resistencia a 2 clases de tratamiento antirretroviral y el 49% de los pacientes tenía al menos resistencia a 3 clases de tratamiento antirretroviral en la visita basal. En la Tabla 8 se muestran los resultados de la Semana 24 en el estudio SAILING.

Tabla 8. Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en el estudio SAILING a las 24 semanas (Algoritmo breve)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

	TIVICAY® 50 mg 1 vez al día + RB[a] (N = 354)	Raltegravir 400 mg 2 veces al día + RB[a] (N = 361)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	79%	70%
Diferencia del tratamiento ajustada[b]	9,7% (IC 95%: 3,4%; 15,9%)	
Falta de respuesta virológica	15%	24%
Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 24	6%	6%
Motivos		
Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por evento adverso ó muerte	2%	2%
Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por otros motivos[c]	3%	3%
Datos faltantes durante la ventana pero siguen en el estudio	<1%	<1%
Proporción (%) con ARN del VIH-1 <50 copias/ml en la Semana 24 por categoría basal		
Carga viral plasmática (copias/ml)		
≤50.000 copias/ml	83%	77%
>50.000 copias/ml	70%	53%
Régimen de base		
Sin uso de darunavir ó uso de darunavir con sustituciones primarias del PI	79%	67%
Uso de darunavir sin sustituciones primarias del PI	80%	81%
Sexo		
Hombres	78%	70%
Mujeres	83%	69%
Raza		
Blanca	79%	69%
No blanca	80%	71%

[a] RB = Régimen de base. El régimen de base se restringía a ≤2 tratamientos antirretrovirales al menos con 1 agente completamente activo.
[b] Ajustado por factores de estratificación pre-especificados.
[c] Otros motivos como retiro de consentimiento, pérdida de seguimiento, mudanza ó desvío de protocolo.
Las diferencias de tratamiento se mantuvieron en las características basales incluyendo recuento de linfocitos CD4+ y edad.
La media de los cambios en los recuentos de CD4+ desde la visita basal fue de 114 células/mm^3 en el grupo que recibía **TIVICAY®** y de 106 células/mm^3 en el grupo con raltegravir.

Pacientes con tratamiento previo con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: El estudio VIKING-3 evaluó el efecto de **TIVICAY®** 50 mg dos veces al día durante 7 días de monoterapia funcional seguida por una terapia de base optimizada con continuidad del tratamiento con **TIVICAY®** 50 mg dos veces al día.
En el estudio multicéntrico, de rótulo abierto y de rama única VIKING-3, 183 adultos infectados por el VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo y fracaso virológico con evidencia actual ó histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir recibieron **TIVICAY®** 50 mg dos veces al día con el régimen de base actualmente fallido durante 7 días y luego recibieron **TIVICAY®** con la terapia de base optimizada a partir del día 8. Se enrolaron 183 pacientes en total: 133 pacientes con resistencia a INSTI en la

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15671

selección y 50 pacientes sólo con evidencia histórica de resistencia (y no al momento de la selección). En la visita basal, la mediana de la edad de los pacientes era de 48 años; 23% eran mujeres, 29% no eran blancos y 20% tenía coinfección por el virus de la hepatitis B y/o C. La mediana del recuento de linfocitos CD4+ basales era de 140 células/mm^3, la mediana de la duración del tratamiento antirretroviral previo era de 13 años y el 56% era Clase CDC C. En la visita basal, los pacientes mostraban resistencia a clases múltiples del tratamiento antirretroviral: 79% tenía ≥2 sustituciones mayores a NRTI, 75% ≥1 a NNRTI y 71% ≥2 a PI; el 62% tenía virus diferentes a los R5.
La media de la disminución del ARN del VIH-1 en el día 8 desde la visita basal (criterio de valoración primario) fue de 1,4 $\log_{10}$ (IC 95%: 1,3 $\log_{10}$, 1,5 $\log_{10}$). La respuesta en la semana 24 se vio afectada por las sustituciones de INSTI (Ver **MICROBIOLOGÍA**).
Luego de la fase con monoterapia funcional, los pacientes tenían la oportunidad de reoptimizar su régimen de base si era posible. Los resultados virológicos en la semana 24 del estudio VIKING-3 se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados virológicos del tratamiento del estudio VIKING-3 en la Semana 24 (Algoritmo breve)

	TIVICAY® 50 mg 2 veces al día + terapia de base optimizada (N = 114)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	63%
Falta de respuesta virológica	32%
Sin datos virológicos en la Semana 24 Motivos Discontinuaron el estudio/el fármaco del estudio por evento adverso ó muerte	4%
Proporción (%) con ARN del VIH-1 <50 copias/ml en la Semana 24 por categoría basal	
Sexo Hombres Mujeres	 64% 60%
Raza Blanca No blanca	 67% 52%

Los pacientes que albergaban virus con sustituciones Q148 y sustituciones adicionales secundarias asociadas a Q148 también tuvieron una respuesta reducida en la semana 24 de forma escalonada (Ver **MICROBIOLOGÍA**).
La mediana del cambio en el recuento de linfocitos CD4+ desde la visita basal fue de 65 células/mm^3 en la semana 24.

Pacientes pediátricos
IMPAACT P1093 es un estudio de Fase 1/2 de 48 semanas, multicéntrico y de rótulo abierto para evaluar los parámetros farmacocinéticos, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de **TIVICAY®** en regímenes de tratamiento combinado en lactantes, niños y adolescentes infectados por el VIH-1.
El estudio inicial de selección de dosis incluyó una evaluación farmacocinética intensiva en 10 pacientes sin tratamiento previo con INSTI (de 12 a 18 años de edad). La selección de dosis se basó en lograr exposiciones plasmáticas y concentraciones valle de dolutegravir similares a las observadas en adultos. Luego de seleccionar la dosis se enrolaron otros 13 pacientes para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo. Estos 23 pacientes tenían una media de edad de 14 años (rango: 12 a 17), un 78% eran mujeres y el 52% eran de raza negra. En la visita basal, la media del ARN plasmático del VIH-1 fue de 4,3 $\log_{10}$ copias/ml, la mediana del recuento de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15671

A.N.M.A.T. FOLIO 030 MESA DE ENTRADAS

linfocitos CD4+ fue de 466 células/mm^3 (rango: 11 a 1.025) y la mediana del porcentaje de CD4+ fue del 22% (rango: 1% a 39%). En general, el 17% tenía >50.000 copias/ml de ARN plasmático basal del VIH-1 y el 39% tenía una clasificación clínica de VIH del CDC de categoría C. La mayoría de los pacientes había usado previamente al menos 1 NNRTI (52%) ó 1 PI (78%).
A las 24 semanas, el 70% de los pacientes tratados con **TIVICAY®** una vez al día (35 mg: n = 4; 50 mg: n = 19) más una terapia de base optimizada logró una carga viral <50 copias/ml. La mediana del aumento del recuento de linfocitos CD4+ (porcentaje) desde la visita basal hasta la semana 24 fue de 63 células/mm^3 (5%).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
Los comprimidos de **TIVICAY®** pueden tomarse con ó sin los alimentos.
Adultos
Tabla 10. Dosificación de **TIVICAY®** recomendada en pacientes adultos

Población	Dosis recomendada
Sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin INSTI	50 mg una vez al día
Sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin 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[a] (Ver **MICROBIOLOGÍA**)	50 mg dos veces al día

[a] 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 INSTI: La dosis de **TIVICAY®** recomendada en pacientes pediátricos a partir de los 12 años y con un peso de al menos 40 kg es de 50 mg administrados por vía oral una vez al día.
Si se administra concomitantemente con efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir ó rifampicina, la dosis de **TIVICAY®** recomendada es de 50 mg dos veces al día.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de **TIVICAY®** 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).

CONTRAINDICACIONES
La administración concomitante de **TIVICAY®** con dofetilida está contraindicada debido a la posibilidad de concentraciones plasmáticas elevadas de dofetilida y al riesgo de eventos serios y/o potencialmente fatales (Ver **INTERACCIONES**)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Reacciones de hipersensibilidad
Se han informado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y en ocasiones disfunción orgánica, incluyendo daño hepático. Los eventos se informaron en el 1% ó menos de los pacientes que recibieron **TIVICAY®** en estudios clínicos de Fase 3. Si aparecen signos ó síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, entre otros, erupción cutánea severa ó

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15671

A.N.M.A.T. FOLIO 1 MESA DE ENTRADAS

erupción cutánea acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas ó descamación cutánea, ampollas ó lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad respiratoria), discontinuar **TIVICAY®** y otros agentes sospechosos de inmediato. Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse un tratamiento apropiado. La demora en suspender el tratamiento con **TIVICAY®** u otros agentes sospechosos luego del inicio de la hipersensibilidad puede causar reacciones potencialmente fatales. No debe usarse **TIVICAY®** en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad previas a **TIVICAY®**.

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 elevaciones de las transaminasas con el uso de **TIVICAY®** (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). En algunos casos, los aumentos de las transaminasas fueron compatibles con un síndrome de reconstitución inmune 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 **TIVICAY®**.

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

Síndrome de reconstitución inmune
En pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo **TIVICAY®**, se ha informado el síndrome de reconstitución inmune. Durante la primera fase de tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas indolentes ó residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ó tuberculosis), los cuales pueden requerir evaluaciones y tratamientos adicionales.
También se han informado casos de trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo transcurrido hasta su inicio es más variable y puede ocurrir varios meses después de comenzar el tratamiento.

Interacciones
Vea las interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones significativas en la Tabla 11.

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes
Dolutegravir inhibió *in vitro* al transportador renal de cationes orgánicos, OCT2 (CI_{50} = 1,93μM). *In vivo*, dolutegravir inhibe la secreción tubular de creatinina por inhibición del OCT2, con lo cual pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de las drogas eliminadas por esta vía, dofetilida y metformina. (Tabla 11) (Ver **CONTRAINDICACIONES**)
In vitro, dolutegravir no inhibió (CI_{50} > 50 μM) los siguientes: citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 072 MESA DE ENTRADAS

UGT2B7, glucoproteína P (P-gp), proteína de resistencia al cáncer mamario (BCRP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1 y proteína de resistencia multimedicamentosa (MRP) 2. *In vitro,* dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 ni al CYP3A4. Basado en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas ó transportadores.
En los estudios de interacción medicamentosa, dolutegravir no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: tenofovir, metadona, midazolam, rilpivirina y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol. Usando comparaciones entre los estudios de los datos farmacocinéticos históricos para cada fármaco interactuante, dolutegravir no pareció afectar la farmacocinética de los siguientes fármacos: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir y telaprevir.

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 11) (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**)
Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, tenofovir, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina y omeprazol no tuvieron ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas
La Tabla 11 proporciona las recomendaciones clínicas resultantes de las interacciones medicamentosas con **TIVICAY®**. Estas recomendaciones se basan en los estudios de interacción medicamentosa 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 (Ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**, **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Tabla 11. 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 **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	**Efecto sobre la concentración de dolutegravir y/o del fármaco concomitante**	**Comentario clínico**
Agentes antivirales anti-VIH1		
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Etravirina[a]	↓Dolutegravir	**TIVICAY®** no debe usarse con etravirina sin administrar en forma concomitante atazanavir/ritonavir,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 023 MESA DE ENTRADAS

		darunavir/ritonavir ó lopinavir/ritonavir.
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Efavirenz[a]	↓Dolutegravir	Se recomienda ajustar la dosis de **TIVICAY®** a 50 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo ó en pacientes con tratamiento previo sin INSTI. Si es posible, en los pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI, deben considerarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos[b].
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Nevirapina[a]	↓Dolutegravir	La administración concomitante de nevirapina debe evitarse porque no existen datos suficientes como para hacer recomendaciones de dosificación.
Inhibidor de proteasa: Fosamprenavir/ritonavir[a] Tipranavir/ritonavir[a]	↓Dolutegravir	En pacientes sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin INSTI se recomienda ajustar la dosis de **TIVICAY®** 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 considerarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos[b].
	Otros agentes	
Oxcarbacepina Fenitoína Fenobarbital Carbamacepina Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum)*	↓Dolutegravir	Debe evitarse la administración concomitante con estos inductores metabólicos porque no existen datos suficientes como para hacer recomendaciones.
Medicaciones que contienen cationes polivalentes (por ej. Mg, Al, Fe ó Ca) Antiácidos[a] ó laxantes que contienen cationes	↓Dolutegravir	**TIVICAY®** debe administrarse 2 horas antes ó 6 horas después de tomar medicamentos que contengan cationes polivalentes.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 034 MESA DE ENTRADAS

Sucralfato Suplementos orales de hierro Suplementos orales de calcio Medicaciones amortiguadoras		
Metformina	↑Metformina	Se recomienda un monitoreo estrecho al comenzar ó al suspender **TIVICAY®** combinado con metformina. Puede ser necesario ajustar la dosis de metformina.
Rifampicina[a]	↓Dolutegravir	En pacientes sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin INSTI se recomienda ajustar la dosis de **TIVICAY®** 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[b].

[a] Ver el grado de interacción en **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS** (Tabla 4).
[b] 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 (Ver **MICROBIOLOGÍA**) al administrarlo conjuntamente con inductores potentes puede causar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a **TIVICAY®** u otros agentes antirretrovirales administrados concomitantemente.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 075 MESA DE ENTRADAS

Embarazo y Lactancia

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

Datos en animales: Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 27 veces la dosis en seres humanos de 50 mg dos veces al día y no revelaron ninguna evidencia de alteraciones en la fertilidad ó daño fetal producido por **TIVICAY®**.
La administración oral de dolutegravir en ratas preñadas con dosis de hasta 1.000 mg/kg por día, aproximadamente 27 veces la exposición clínica en seres humanos de 50 mg dos veces al día basado en el AUC, desde el día 6 al 17 de gestación no produjo toxicidad materna, toxicidad del desarrollo ni teratogenicidad.
La administración oral de dolutegravir a conejas preñadas en dosis de hasta 1.000 mg/kg por día, aproximadamente 0,4 veces la exposición clínica en seres humanos de 50 mg dos veces al día basado en el AUC, desde el día 6 al 18 de gestación no produjo toxicidad del desarrollo ni teratogenicidad. En conejas, con dosis de 1.000 mg/kg se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos, catarsis/diuresis escasa/nula, supresión del aumento de peso).

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

Uso pediátrico
No se recomienda **TIVICAY®** en pacientes pediátricos menores de 12 años ó con un peso menor de 40 kg. No se ha establecido la seguridad y eficacia de **TIVICAY®** en pacientes pediátricos tratados 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 que recibieron **TIVICAY®** en 23 pacientes con tratamiento previo sin INSTI e infección por el VIH-1 de 12 hasta 18 años de edad en un estudio abierto y multicéntrico de determinación de dosis, IMPAACT P1093 (Ver **REACCIONES ADVERSAS, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, ESTUDIOS CLÍNICOS**).
Los parámetros farmacocinéticos, evaluados en 9 sujetos con un peso ≥ 40 kg que recibieron 50 mg por día y en 1 paciente (con un peso de 37 kg) que recibió 35 mg una vez al día, fueron similares a los de los adultos que recibieron 50 mg una vez al día. Ver las recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad y con un peso de al menos 40 kg en **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**. La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en adultos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**)

Uso geriátrico
Los estudios clínicos con **TIVICAY®** no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad ó mayores para determinar si responden de manera diferente que los

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 036 MESA DE ENTRADAS

pacientes más jóvenes. En general, la administración de **TIVICAY®** en pacientes ancianos debe realizarse con cuidado dada la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal ó cardíaca y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**)

Insuficiencia hepática
No se observó ninguna diferencia farmacocinética clínicamente importante entre pacientes con insuficiencia hepática moderada y pacientes equivalentes sanos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Puntaje de Child-Pugh A 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 **TIVICAY®** en pacientes con insuficiencia hepática severa (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**)

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

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas medicamentosas (eventos adversos considerados causalmente relacionados por el investigador ó RAM) se detallan en otras secciones del *prospecto:*
- Reacciones de hipersensibilidad (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Efectos sobre los parámetros bioquímicos hepáticos séricos en pacientes con coinfección por hepatitis B ó C (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Redistribución grasa (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Síndrome de reconstitución inmune (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

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.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos
Reacciones adversas medicamentosas (RAM) derivadas del tratamiento:
Pacientes sin tratamiento previo: La evaluación de seguridad de **TIVICAY®** en pacientes con infección por el VIH-1 sin tratamiento previo se basa en los análisis de los datos de 48 semanas de 2 estudios internacionales, multicéntricos y doble ciegos en curso, SPRING-2 (ING113086) y SINGLE (ING114467).
En el estudio SPRING-2, se aleatorizaron 822 pacientes y recibieron al menos 1 dosis de **TIVICAY®** 50mg una vez al día ó bien raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos combinados con un tratamiento con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI) en dosis fijas (ya sea sulfato de abacavir y lamivudina (KIVEXA®) ó emtricitabina/tenofovir (TRUVADA®). En los análisis de eficacia y seguridad se

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 0 MESA DE ENTRADAS

incluyeron 808 pacientes. En ambas ramas de tratamiento, la tasa de eventos adversos que causaron la discontinuación fue del 2%.
En el estudio SINGLE, 833 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de **TIVICAY®** 50mg con sulfato de abacavir y lamivudina (KIVEXA®) una vez al día en dosis fijas ó bien efavirenz/emtricitabina/tenofovir (ATRIPLA®) una vez al día en dosis fijas. Las tasas de eventos adversos que causaron la discontinuación fueron del 2% en los pacientes que recibieron **TIVICAY®** 50 mg una vez al día + KIVEXA® y del 10% en los pacientes que recibieron ATRIPLA® una vez al día.
En la Tabla 12 se proporcionan las RAM de intensidad moderada a severa derivadas del tratamiento observadas en ≥ 2% de los pacientes en cada una de las ramas de tratamiento. La tabulación lado a lado es para simplificar la presentación; debido a los diferentes diseños de los estudio, no deben realizarse comparaciones directas entre los estudios.

Tabla 12. Reacciones adversas medicamentosas derivadas del tratamiento de intensidad al menos moderada (Grados 2 a 4) y frecuencia ≥2% en pacientes sin tratamiento previo en los estudios SPRING-2 y SINGLE (Análisis de la Semana 48)

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

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

Además, en el estudio SPRING-2 se informó insomnio de Grado 1 en el 1% y <1% de los pacientes que recibieron **TIVICAY®** y raltegravir, respectivamente; mientras que las frecuencias en el estudio SINGLE fueron del 7% y 3% para **TIVICAY®** y ATRIPLA®, respectivamente. Estos eventos no fueron limitantes del tratamiento.

Pacientes con tratamiento previo sin inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: En un estudio doble ciego, internacional y multicéntrico (ING111762, SAILING), 719 adultos con infección por VIH-1 tratados previamente con antirretrovirales fueron aleatorizados y recibieron ya sea **TIVICAY®** 50 mg una vez al día ó Raltegravir 400 mg dos veces al día con un régimen de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes, incluyendo al menos un agente completamente activo. A las 24 semanas, las tasas de eventos adversos que causaron

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 078 MESA DE ENTRADAS

la discontinuación fueron del 2% en los pacientes que recibieron **TIVICAY®** 50 mg una vez al día + el régimen de base y del 4% en los pacientes que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día + el régimen de base.
La única RAM de intensidad moderada a severa derivada del tratamiento con una frecuencia ≥2% en cualquiera de los grupos de tratamiento fue la diarrea, 1% (5/354) en los pacientes que recibieron **TIVICAY®** 50 mg una vez al día + el régimen de base y 2% (6/361) en los pacientes que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día + el régimen de base.

Pacientes con tratamiento previo con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: En un estudio multicéntrico, abierto y de rama única (ING112574, VIKING-3), 183 adultos con infección por VIH-1 y tratamiento previo con antirretrovirales con fracaso virológico y evidencia actual ó histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir recibieron **TIVICAY®** 50 mg dos veces al día con el régimen de base actualmente fallido durante 7 días y con una terapia de base optimizada desde el día 8. La tasa de eventos adversos que causaron la discontinuación fue del 3% de los pacientes en la semana 24.
Las RAM derivadas del tratamiento en el estudio VIKING-3 fueron en general similares en comparación con lo observado con la dosis de 50 mg una vez al día en los estudios de Fase 3 en adultos.

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

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, molestias abdominales, flatulencia, dolor abdominal superior, vómitos.
Trastornos generales: Fatiga.
Trastornos hepatobiliares: Hepatitis.
Trastornos osteoarticulares: Miositis.
Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Prurito.

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

Tabla 13. Alteraciones de laboratorio (Grados 2 a 4) seleccionadas en pacientes sin tratamiento previo en los estudios SPRING-2 y SINGLE (Análisis de la Semana 48)

Término preferido del parámetro de laboratorio	**SPRING-2**		**SINGLE**	
	TIVICAY® 50 mg 1 vez al día + 2 NRTI (N = 403)	Raltegravir 400 mg 2 veces al día + 2 NRTI (N = 405)	**TIVICAY®** 50 mg + KIVEXA® 1 vez al día (N = 414)	ATRIPLA® 1 vez al día (N = 419)
ALT				
Grado 2 (>2,5-5,0 x LSN)	2% 2%	3% 1%	2% <1%	5% <1%

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 039 MESA DE ENTRADAS

Grado 3 a 4 (>5,1 x LSN)				
AST Grado 2 (>2,5-5,0 x LSN) Grado 3 a 4 (>5,1 x LSN)	3% 2%	3% 2%	2% 0%	3% 2%
Bilirrubina total Grado 2 (1,6-2,5 x LSN) Grado 3 a 4 (>2,5 x LSN)	2% <1%	2% <1%	<1% <1%	0 0
Creatina quinasa Grado 2 (6,0-9,9 x LSN) Grado 3 a 4 (>10,0 x LSN)	1% 4%	3% 3%	3% 3%	1% 4%
Hiperglucemia Grado 2 (126-250 mg/dl) Grado 3 (>251 mg/dl)	5% <1%	5% 1%	7% 1%	4% <1%
Lipasa Grado 2 (>1,5-3,0 x LSN) Grado 3 a 4 (>3,1 x LSN)	5% 1%	6% 3%	8% 3%	7% 2%
Neutrófilos totales Grado 2 (0,75-0,99 x10^9) Grado 3 a 4 (<0,74 x 10^9)	3% 2%	3% 1%	2% 2%	4% 3%

LSN = Límite superior de normalidad

Tabla 14. Media de cambio desde la visita basal en los valores de lípidos en ayunas en pacientes sin tratamiento previo de los estudios SPRING-2 y SINGLE (Análisis de la Semana 48)

Término preferido del parámetro de laboratorio	**SPRING-2**		**SINGLE**	
	TIVICAY® 50 mg 1 vez al día + 2 NRTI (N = 403)	Raltegravir 400 mg 2 veces al día + 2 NRTI (N = 405)	**TIVICAY®** 50 mg + KIVEXA® 1 vez al día (N = 414)	ATRIPLA® 1 vez al día (N = 419)
Colesterol (mg/dl)	6,7	8,3	17,1	24,0
HDL colesterol (mg/dl)	2,8	2,6	5,2	7,9
LDL colesterol (mg/dl)	2,7	2,8	8,5	13,1
Triglicéridos (mg/dl)	7,7	9,8	17,7	18,6

[a] De este análisis se excluyeron los pacientes tratados con hipolipemiantes al momento de la visita basal (19 pacientes de cada rama del estudio SPRING-2 y SINGLE: **TIVICAY®** n = 27 y ATRIPLA® n = 26). Cuarenta y nueve pacientes iniciaron un tratamiento hipolipemiante luego de la visita basal; se usaron sus últimos valores en ayunas durante el tratamiento (antes de comenzar con el agente) independientemente de si habían discontinuado dicho agente (SPRING-2: **TIVICAY®** n = 5, raltegravir n = 8; SINGLE: **TIVICAY®** n = 19 y ATRIPLA®: n = 17).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

I.N.M.A.T. FOLIO 06 MESA DE ENTRADAS

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

Pacientes con tratamiento previo con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa: Las alteraciones de laboratorio derivadas del tratamiento más frecuentes (>5% en los Grados 2 a 4 combinados) fueron aumento de ALT/TGP (8%), AST/TGO (6%), colesterol (8%), hiperglucemia (12%) y lipasa (8%). El 2% (3/183) de los pacientes tuvo una alteración de laboratorio hematológica de Grado 3 a 4 derivada del tratamiento, siendo la neutropenia (1% (2/183)) la más comúnmente informada.

Coinfección por virus de hepatitis B y/o hepatitis C: En los estudios de Fase 3 se permitió el enrolamiento de pacientes con coinfección por virus de hepatitis B y/o C siempre que las pruebas basales de bioquímica hepática no superaran 5 veces el límite superior de normalidad. En general, el perfil de seguridad en los pacientes con coinfección por virus de hepatitis B y/o C fue similar al observado en pacientes sin coinfección por hepatitis B ó C, aunque las tasas de alteraciones de AST/TGO y ALT/TGP fueron superiores en el subgrupo con coinfección por virus de hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento. En los pacientes con coinfección por virus de hepatitis B y/o C, en comparación con los pacientes con monoinfección por el VIH, tratados con **TIVICAY®** se observaron alteraciones de la ALT/TGP de Grado 2 a 4 en el 16% vs. 2% con la dosis de 50 mg una vez al día y del 8% vs. 7% con la dosis de 50 mg dos veces al día. Se observaron aumentos en la bioquímica hepática compatibles con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes con hepatitis B y/o C al inicio del tratamiento con **TIVICAY®**, sobre todo en los casos de retiro del tratamiento contra la hepatitis (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Cambios en la creatinina sérica: Se ha demostrado que dolutegravir aumenta la creatinina sérica por inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). Hubo aumentos de la creatinina sérica dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y permanecieron estables a lo largo de 24 a 48 semanas. En pacientes sin tratamiento previo se observó una media de cambio desde la visita basal de 0,11 mg/dl (rango: -0,60 mg/dl a 0,62 mg/dl) luego de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de la creatinina fueron comparables por los NRTI de base y fueron similares en los pacientes con tratamiento previo.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos
El estudio IMPAACT P1093 es un estudio multicéntrico, abierto y no comparativo en curso en aproximadamente 160 pacientes pediátricos de edades entre 6 semanas hasta 18 años de edad infectados por el VIH-1, de los cuales se enrolaron 23 pacientes con tratamiento previo sin INSTI de 12 hasta 18 años de edad (Ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, ESTUDIOS CLÍNICOS**).
El perfil de reacciones adversas fue similar que en los adultos. Las RAM de Grado 2 informadas al menos en 1 paciente fueron erupción cutánea (n = 1), dolor abdominal (n = 1) y diarrea (n = 1). No se informaron RAM de Grado 3 ó 4. Las alteraciones de laboratorio de Grado 3 fueron el aumento de la bilirrubina total y de la lipasa, informados en 1 paciente cada uno. No se informaron alteraciones de laboratorio de Grado 4. Los cambios en la media de la creatinina sérica fueron similares a los observados en los adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 041 MESA DE ENTRADAS

Escasas experiencias con dosis únicas mayores (hasta 250 mg en pacientes sanos) no revelaron ningún síntoma ó signo además de los enumerados como reacciones adversas. No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis con **TIVICAY®**. Si ocurre una sobredosis, debe controlarse al paciente y proporcionar el tratamiento estándar de sostén que corresponda. Como dolutegravir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que sea eliminado en forma significativa por diálisis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano ó comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 ó al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

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

Reacciones de hipersensibilidad: Debe recomendarse a los pacientes a contactar de inmediato a sus médicos si desarrollan una erupción cutánea. Debe instruirse a los pacientes de interrumpir la toma de **TIVICAY®** u otros agentes sospechosos de inmediato y buscar atención médica si desarrollan una erupción cutánea asociada con cualquiera de los siguientes síntomas, ya que pueden ser signos de una reacción más seria como una hipersensibilidad severa: fiebre, sensación de malestar general, cansancio extremo, dolores musculares ó articulares, ampollas ó descamación de la piel, ampollas ó lesiones orales, inflamación ocular, hinchazón facial, hinchazón de ojos, labios, lengua ó boca, dificultad respiratoria y/o signos y síntomas de problemas hepáticos (por ej., coloración amarillenta de la piel y la parte blanca de los ojos, orina oscura ó color de té, deposiciones ó materia fecal pálidas, náuseas, vómitos, pérdida del apetito ó dolor, molestias ó sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas). Los pacientes deben entender que si ocurre una hipersensibilidad, serán controlados estrechamente y se indicarán análisis de laboratorio y se iniciará un tratamiento apropiado. También debe indicarse a los pacientes que es muy importante permanecer bajo atención médica durante el tratamiento con **TIVICAY®** (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

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

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

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOJ. 047

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

Debe informarse a los pacientes de tomar todos los medicamentos contra el VIH exactamente según lo indicado.
Debe recomendarse a los pacientes evitar hacer cosas que puedan diseminar la infección por el VIH-1 a otras personas.
•**No reutilizar ni compartir agujas u otros dispositivos inyectables.**
•**No compartir productos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales como cepillos de dientes u hojas de afeitar.**
•Continuar practicando el sexo de manera segura usando preservativos de látex o poliuretano para disminuir la posibilidad de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.
•Debe recomendarse a las mujeres no amamantar porque se desconoce si **TIVICAY®** puede pasar al lactante a través de la leche materna o si puede dañar al lactante. Las madres con VIH-1 no deben amamantar porque el VIH-1 puede pasar al lactante a través de la leche materna.
Los médicos deben instruir a los pacientes para que lean la Información para Pacientes antes de iniciar **TIVICAY®** y vuelvan a leerla cada vez que renueven la prescripción. Debe instruirse a los pacientes a informar a sus médicos en caso de desarrollar cualquier síntoma inusual o si persiste o empeora cualquier síntoma conocido.
Los médicos deben instruir a sus pacientes que si olvidan una dosis, deben tomarla tan pronto como lo recuerden. Si no lo recuerdan, si faltan 4 horas de la hora de la próxima dosis, debe instruírseles a saltear la dosis olvidada y volver a su cronograma habitual. Los pacientes no deben duplicar su dosis siguiente ni tomar dosis mayores a las prescriptas.

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

CONSERVACIÓN:
Conservar a temperatura inferior a 25°C.

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

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

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

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

TIVICAY® es una marca registrada de ViiV Healthcare.

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 1049 MESA DE ENTRADAS

Información para el paciente

TIVICAY®
DOLUTEGRAVIR 50mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

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

¿Qué es TIVICAY®?
TIVICAY® es un medicamento contra el VIH 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) en adultos y niños a partir de los 12 años de edad con un peso de al menos 40 Kg.
El VIH-1 es el virus que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).
Se desconoce si **TIVICAY®** es seguro y efectivo en niños menores de 12 años de edad o en quienes pesan menos 40Kg.

Cuando se usa con otros medicamentos contra el VIH-1 para tratar la infección por el VIH-1, TIVICAY® puede ayudar a:
- Disminuir la cantidad de VIH-1 en su sangre. A esto se lo llama "carga viral".
- Aumentar el número de glóbulos blancos llamados linfocitos CD4+ (T) en su sangre, los cuales ayudan a combatir otras infecciones.
- Disminuir la cantidad de VIH-1 y aumentar los linfocitos CD4+ (T) en su sangre, 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).

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

Evite hacer cosas que puedan diseminar la infección por el VIH-1 a otras personas.
- No comparta ni reutilice agujas u otros dispositivos inyectables.
- No comparta productos personales que puedan contener sangre o líquidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.
- No tenga ningún tipo de relación sexual sin protección. Siempre practique el sexo de forma segura usando preservativos de látex o poliuretano para disminuir la posibilidad de contacto sexual con cualquier fluido corporal como semen, secreciones vaginales o sangre.

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

¿Quiénes no deben tomar TIVICAY®?
No tome **TIVICAY®** si usted toma dofetilida. Tomar **TIVICAY®** junto con dofetilida puede causar efectos colaterales que pueden ser potencialmente fatales.

¿Qué debo informarle a mi médico antes de tomar TIVICAY®?
Antes de tomar TIVICAY®, informe a su médico si usted:
- Alguna vez tuvo una reacción alérgica a **TIVICAY®**.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 1050 MESA DE ENTRADAS

• Tiene o tuvo problemas hepáticos, incluyendo infección por hepatitis B o C.
• Tiene alguna otra enfermedad.
• Está embarazada o planea embarazarse. Se desconoce si **TIVICAY®** puede dañar al feto. Informe a su médico si se embaraza mientras toma **TIVICAY®**.
• Está amamantando o planea amamantar. No debe amamantar si toma **TIVICAY®**.
• Usted no debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su hijo.
• Se desconoce si **TIVICAY®** pasa a la leche materna.
• Consulte con su médico acerca de la mejor forma de alimentar a su hijo.

Informe a su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas o suplementos herbales. **TIVICAY®** y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente causando efectos colaterales. **TIVICAY®** puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona **TIVICAY®**.
Especialmente, informe a su médico si usted toma:
• Otros medicamentos contra el VIH-1 incluyendo: efavirenz, etravirina, fosamprenavir / ritonavir, nevirapina o tipranavir / ritonavir.
• Antiácidos o laxantes que contengan aluminio, magnesio o calcio, sucralfato, suplementos de hierro o calcio o medicamentos amortiguados. **TIVICAY®** debe tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos medicamentos.
• Medicamentos anticonvulsivantes:
• Oxcarbacepina
• Fenitoína
• Fenobarbital
• Carbamacepina
• Hierba de San Juan (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 TIVICAY®?
• Tome **TIVICAY®** exactamente como se lo indique su médico.
• No cambie su dosis ni deje de tomar **TIVICAY®** sin consultarlo con su médico.
• Permanezca bajo el cuidado de un médico mientras toma **TIVICAY®**.
• Usted puede tomar **TIVICAY®** con o sin alimentos.
• Si olvida una dosis de **TIVICAY®**, 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 **TIVICAY®** de lo debido, llame a su médico o concurra a la guardia del hospital más cercano de inmediato.
• No se quede sin **TIVICAY®**. El virus en su sangre puede volverse resistente a otros medicamentos contra el VIH-1 si interrumpe **TIVICAY®** aún por cortos periodos de tiempo. Cuando note que tiene pocos suministros, llame a su médico para obtener un nuevo envase.

¿Cuáles son los efectos colaterales posibles de TIVICAY®?
TIVICAY® puede causar efectos colaterales serios, incluyendo:
• Reacciones alérgicas. Si desarrolla una erupción cutánea con **TIVICAY®**, llame a su médico de inmediato. Deje de tomar **TIVICAY®** y procure atención médica inmediata si usted:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 1051 MESA DE ENTRADAS

• Desarrolla una erupción cutánea con cualquiera de los siguientes signos o síntomas
o Fiebre
o Sensación de malestar general
o Cansancio extremo
o Dolores musculares o articulares
o Ampollas o úlceras en la boca
o Ampollas o descamación de la piel
o Enrojecimiento o hinchazón de los ojos
o Hinchazón de la boca, cara, labios o lengua
o Dificultad respiratoria

• **Desarrolla cualquiera de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:**
o Coloración amarilla de la piel o la parte blanca de los ojos
o Orina oscura o de color té
o Deposiciones o materia fecal pálida
o Náuseas o vómitos
o Pérdida del apetito
o Dolor, molestias o sensibilidad en el lado derecho por debajo de las costillas.

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

• **Cambios en la grasa corporal**. Estos cambios pueden ocurrir en las personas que toman medicamentos contra el VIH-1 y pueden incluir una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y del cuello ("joroba de búfalo"), en las mamas y alrededor de la mitad de su cuerpo (tronco). También puede ocurrir una pérdida de la grasa de las piernas, los brazos y la cara. Se desconoce la causa exacta y los efectos a largo plazo de estos problemas sobre la salud.

• **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de Reconstitución Inmune)**. Pueden ocurrir cuando usted comienza a tomar medicamentos contra el VIH-1. Su sistema inmune puede volverse más fuerte y comenzar a combatir infecciones que pueden haber estado ocultas en su cuerpo durante un largo periodo de tiempo. Si comienza a tener nuevos síntomas luego de comenzar con su medicamento contra el VIH-1, informe a su médico de inmediato.
Los efectos colaterales más comunes de **TIVICAY®** incluyen:
• Dificultad para dormir
• Dolor de cabeza
Informe a su médico sobre cualquier efecto colateral que le cause molestias o que no mejore.
Estos no son todos los efectos colaterales posibles de **TIVICAY®**. Para mayor información, consulte a su médico o farmacéutico.
Si necesita una opinión médica sobre los efectos colaterales, llame a su médico.

¿Cómo debe conservarse TIVICAY®?
Conservar a temperatura inferior a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Información general sobre TIVICAY®.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 18571

A.N.M.A.T. FOLIO 1052 MESA DE ENTRADAS

En algunas ocasiones, los medicamentos se recetan con propósitos diferentes a los enumerados en la Información para el paciente. No use **TIVICAY®** para enfermedades para las cuales no está prescripto. No les proporcione **TIVICAY®** a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que los suyos, ya que podría ser perjudicial. Usted puede solicitarle a su médico la información sobre **TIVICAY®** 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 ANMAT responde 0800-333-1234"

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

¿Cuáles son los ingredientes de TIVICAY®?
Cada comprimido recubierto de **TIVICAY®** contiene:
Ingrediente activo: Dolutegravir sódico.
Excipientes: Celulosa microcristalina; Povidona K29/32; Glicolato de almidón sódico y estearil fumarato sódico; D-manitol; Opadry® II amarillo (85F92461); Agua Purificada[1].

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

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

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

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

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

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

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-001157-14-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3405, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TIVICAY

Nombre/s genérico/s: DOLUTEGRAVIR

País de origen de elaboración: INGLATERRA.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GLAXO OPERATIONS UK LTD (GRANEL), GLAXOSMITHKLINE LLC (ACOND. PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE, CÓDIGO POSTAL SG12 0DJ, INGLATERRA (GRANEL); 1011: NORTH ARENDELL AVENUE, ZEBULON, NORTH CAROLINA, CÓDIGO POSTAL

27597, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES 3690 VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TIVICAY.

Clasificación ATC: J05AX12.

Indicación/es autorizada/s: DOLUTEGRAVIR ES UN INHIBIDOR DE LA TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA (INSTI) DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 (VIH-1) INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 EN ADULTOS Y NIÑOS A PARTIR DE LOS 12 AÑOS DE EDAD Y CON UN PESO DE AL MENOS 40 KG. ANTES DE COMENZAR CON ESTE PRODUCTO DEBE CONSIDERARSE: SE OBSERVÓ UNA RESPUESTA VIROLÓGICA ESCASA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON DOLUTEGRAVIR 50 MG DOS VECES AL DÍA CON RESISTENCIA A INHIBIDORES DE TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA (INSTI) MEDIANTE UNA SUSTITUCIÓN EN Q148 MÁS 2 O MÁS SUSTITUCIONES ADICIONALES DE RESISTENCIA A INSTI, INCLUYENDO L74I/M, E138A/D/K/T, G140A/S, Y143H/R, E157Q, G163E/K/Q/R/S Ó G193E/R.

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

Concentración/es: 50 mg DE DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO) 50 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 21 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 6 mg, POVIDONA K 29-32 15 mg, D-MANITOL C.S.P. 145.4 mg, OPADRY II YELLOW 85F92461 9 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) BLANCOS, OPACOS, CON CIERRES DE POLIPROPILENO A PRUEBA DE NIÑOS.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., en representación de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED el Certificado Nº 57442, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ___ días del mes de 29 MAY 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3405

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.