



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-52431237-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-52431237-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZEVUVIR / DOLUTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO) 50 mg; aprobado por Certificado N° 58.930.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZEVUVIR / DOLUTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO) 50 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2022-105813118-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2022-105813002-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-105812706-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-105813237-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.930 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-52431237-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.07 12:12:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.07 12:12:41 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**ZEVUVIR®
DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

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

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

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

Zevuvir® debe ser indicado por su médico y prescrito bajo una receta médica archivada.

Si Zevuvir® le ha sido prescrito a su hijo, por favor tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en ese caso, lea «su niño» en lugar de «usted»).

1) ¿QUÉ ES ZEVUVIR® Y PARA QUE SE UTILIZA?

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

Zevuvir® se usa para tratar la infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos, adolescentes y niños de al menos 6 años y mayores, que pesen al menos 20 kg.

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

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

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

2) ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR ZEVUVIR® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Zevuvir®?

- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a algún medicamento que contiene dolutegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si usted toma dofetilida. Tomar ZEVUVIR® junto con dofetilida puede causar efectos colaterales que pueden ser potencialmente fatales.
- Si usted (o su hijo, si es el paciente) está tomando otro medicamento llamado fampridina (también conocido como dalfampridina; utilizado para tratar la esclerosis múltiple).

Si cree que algo de esto le aplica (o a su hijo), consulte a su médico.

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

Esté atento a los síntomas importantes

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

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

Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté (o su hijo, si es el paciente) tomando Zevuvir®.

- Está embarazada o planea quedar embarazada. Si queda embarazada o se encuentra dentro del primer trimestre de embarazo, Zevuvir® puede dañar al feto provocándole anomalías congénitas graves (ej. defectos del tubo neuronal que involucran el cerebro, la columna vertebral y la médula espinal del bebé). Informe a su médico si se embaraza mientras toma Zevuvir®, es posible que el médico le sugiera cambiar a otro régimen antirretroviral.

Debe utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento con Zevuvir®.

- Está amamantando o planea amamantar. No debe amamantar si toma Zevuvir®. Usted no debe amamantar si tiene VIH1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su hijo. Una pequeña cantidad de los componentes de Zevuvir® pueden pasar a la leche materna.

Lea la información en la sección 4 de este prospecto.

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con

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

Pacientes pediátricos

No dé este medicamento a niños menores de 6 años de edad, que pesen menos de 20 kg o con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Zevuvir®.

El uso de Zevuvir® en niños menores de 6 años o que pesen menos de 20 kg, no ha sido estudiado.

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

¿Puedo tomar Zevuvir® con otros medicamentos?

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

No tome Zevuvir® con el siguiente medicamento:

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

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

Informe a su médico si está tomando (o su hijo) alguno de los siguientes medicamentos:

- metformina, para tratar la diabetes
- medicamentos llamados antiácidos, para tratar la indigestión y el ardor de estómago. No tome un antiácido durante las 6 horas antes de tomar Zevuvir®, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (ver también sección 3).
- suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos. No tome un suplemento de calcio, suplemento de hierro o preparado multivitamínico durante las 6 horas antes de tomar Zevuvir®, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (ver también la sección 3).
- etravirina, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina o

tipranavir/ritonavir, para tratar la infección por el VIH

- rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras infecciones bacterianas
- fenitoína y fenobarbital, para tratar la epilepsia
- oxcarbazepina y carbamazepina, para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la depresión.

Informe a su médico si está tomando (o su hijo) alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir ajustar su dosis o que usted necesite chequeos adicionales.

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

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

Embarazo

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

No se recomienda tomar Zevuvir® al momento de quedarse embarazada o durante las primeras seis semanas de embarazo, ya que puede aumentar el riesgo de un tipo de defecto de nacimiento, denominado defecto del tubo neural, como la espina bífida (malformación de la médula espinal).

Si existe la posibilidad de quedarse embarazada mientras recibe Zevuvir®, consulte a su médico, usted debe utilizar un método anticonceptivo, como preservativos o anticonceptivos orales.

Informe a su médico de inmediato si se queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico revisará su tratamiento. No interrumpa el tratamiento con Zevuvir® sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Lactancia

Las mujeres VIH positivas no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los componentes de Zevuvir® pueden pasar a la

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

Conducción y uso de máquinas

Zevuvir® puede hacer que se sienta mareado y tiene otros efectos adversos que reducen su atención.

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

Zevuvir® contiene sodio, si usted o su hijo llevan dietas bajas en sodio, consulte con su médico.

3) ¿CÓMO DEBO TOMAR ZEVUVIR®?

La vía de administración de este medicamento es oral (por boca).

Su médico decidirá la dosis correcta de Zevuvir® para usted o su hijo.

Tome Zevuvir® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Trague el/los comprimido(s) con un poco de líquido.

Zevuvir® se puede tomar con o sin alimentos. Cuando tome Zevuvir® dos veces al día, su médico le puede aconsejar que lo tome con alimentos.

Uso en niños y adolescentes

Zevuvir® no debe utilizarse en niños y adolescentes con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Zevuvir®.

Medicamentos antiácidos

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

No tome un antiácido 6 horas antes de tomar Zevuvir® o durante las 2 horas posteriores a tomarlo. Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, pueden tomarse al mismo tiempo que Zevuvir®.

Consulte con su médico, le aconsejara qué medicamentos contra la acidez puede tomar con Zevuvir®.

Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos

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

No tome un suplemento de calcio o un suplemento de hierro o preparados multivitamínicos durante las 6 horas previas a la toma de Zevuvir®, o durante las 2 horas posteriores a tomarlo.

Consulte a su médico si requiere asesoramiento sobre cómo tomar suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos con Zevuvir®.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN?

Si toma más de la dosis recetada, debe consultar inmediatamente a su médico o al centro de intoxicaciones. Si es posible, lleve con usted el blíster de comprimidos de Zevuvir®.

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

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si usted (o su hijo) olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. En el caso de que falten menos de 4 horas para su próxima dosis, salteé la dosis olvidada y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe su tratamiento como lo hacía antes del olvido.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Ante cualquier duda, consulte a su médico.

No interrumpa el tratamiento con Zevuvir®

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

4) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Zevuvir®?

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

Reacciones alérgicas

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

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

- dolores musculares o articulares

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

Efectos adversos muy frecuentes

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

- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

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

(creatinfosfoquinasa).

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

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

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

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

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

Síntomas de infección e inflamación

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

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

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

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

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

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

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

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

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

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

Peso, lípidos en sangre y efectos de glucosa en sangre

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

Comunicación de efectos adversos

Si tiene efectos secundarios, tome contacto con su médico de inmediato. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no figuran en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente comunicándose con Laboratorios Richmond, o ANMAT (datos de contacto ubicados al final del prospecto). Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5) PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

6) ¿CÓMO DEBO CONSERVAR ZEVUVIR®?

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

- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes
- No utilice ningún envase si observa que está estropeado o muestra signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Información general sobre Zevuvir®

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

7) Información adicional

Zevuvir® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactosa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

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

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

CERTIFICADO Nº 58930

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES

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 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

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

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

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

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

“Fecha de revisión última.....”





Este Medicamento
es Libre de Gluten



anmat

ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-52431237- RICHMOND - inf pacientes - Certificado N58.930

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.04 13:47:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.04 13:47:53 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**ZEVUVIR®
DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos**

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-52431237- RICHMOND - Rotulos primario - Certificado N58.930.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.04 13:47:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.04 13:47:43 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**ZEVUVIR®
DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Zevuvir® se administra por vía oral.

PRESENTACION

Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

CERTIFICADO N° 58930

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

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

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

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





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-52431237- RICHMOND - Rotulos secundario - Certificado N58.930

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.04 13:47:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.04 13:47:32 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**ZEVUVIR®
DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral.

Código ATC: J05AX12

INDICACIONES

Dolutegravir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años y que pesen al menos 20 kg, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

FARMACODINAMIA

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

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

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

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

Efecto en el suero humano

En 100% de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, resultando en una CI_{50} ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml.

Resistencia

Resistencia in vitro

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F, resultando en un cambio en sensibilidad (FC=Fold Change) máximo de 4 veces (rango 2-4).

Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron mutaciones E92Q (FC 3) y G193E (también FC3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para dolutegravir).

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

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

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

una variedad de mutaciones secundarias con el consecuente aumento del FC a valores >10.

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

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

Resistencia in vivo

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

En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa en un ensayo clínico, se observaron sustituciones al inhibidor de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado en combinación con un tratamiento de base (TB) seleccionado por el investigador.

De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I con un FC máximo de 0,92 y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con inhibidores de la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada *in vitro* (ver arriba)

En presencia de resistencia de clase a los inhibidores de la integrasa en un ensayo clínico, se seleccionaron las siguientes mutaciones en 32 pacientes con fracaso virológico definido por protocolo (FVDP) a la semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de dolutegravir dos veces al día + tratamiento de base optimizado): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1).

La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo normalmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Otros cinco pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2

de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74I (n=1), N155H (n=2)

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

En pacientes pediátricos con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa se observó la sustitución del inhibidor de la integrasa G118R en 5/159 pacientes tratados con dolutegravir, dado en combinación con un tratamiento de base seleccionado por el investigador.

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

Efectos en el electrocardiograma

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

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

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

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

Dolutegravir puede tomarse con o sin los alimentos. Los alimentos aumentaron el grado de absorción y disminuyeron la velocidad de absorción de dolutegravir.

Los alimentos con contenido graso bajo, moderado o alto aumentaron el AUC (0-∞) de dolutegravir un 33%, 41% y 66%, aumentaron la C_{máx.} 46%, 52% y 67% y prolongaron la T_{máx.} hasta 3, 4 y 5 horas con respecto a las 2 horas en condiciones de ayuno, respectivamente. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Por lo tanto, se recomienda tomar dolutegravir con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa (ver sección Posología / Dosificación - Modo de administración).

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Distribución

Según los datos *in vitro*, dolutegravir se une ampliamente ($\geq 99\%$) a las proteínas plasmáticas humanas. El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 171 a 201, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión es independiente de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir.

La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo una pauta estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI50)

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

Metabolismo y eliminación:

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través del UGT1A1 con cierta contribución del CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma. Luego de una dosis oral única de [14C] dolutegravir, el 53% de la dosis oral total se excreta intacta en las heces.

Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio

activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto original en el lumen del intestino. El 32% de la dosis oral total se excreta en la orina representado por un éter de glucorónido de dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total) y su producto hidrolítico de N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total). La eliminación renal del fármaco intacto fue baja (<1% de la dosis).

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

Interacciones medicamentosas

In vitro, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (CI₅₀ > 50 µM) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores.

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

Linealidad/No linealidad

La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis. Tras la administración oral de dolutegravir comprimidos recubiertos se observó, en general, una farmacocinética no lineal con menores aumentos de exposición en plasma proporcional a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, se evidenció un aumento en la exposición dosis proporcional a dolutegravir de 25 mg a 50 mg. Con un comprimido recubierto de 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas, aproximadamente se duplicó en comparación con un comprimido recubierto con película de 50 mg una vez al día.

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

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

La modelización PK/PD utilizando datos combinados de ensayos clínicos en pacientes con resistencia en la integrasa sugieren que aumentar la dosis de 50 mg dos veces al día, administrada como un comprimido recubierto, a 100 mg dos veces al día, puede aumentar la eficacia de dolutegravir en pacientes con resistencia en la integrasa y con opciones de tratamiento limitadas debido a la resistencia multi clase avanzada.

La proporción de respondedores (<50 copias/ml de ARN HIV-1) en la semana 24 fue predicha para aumentar en torno a 4-18% en los sujetos con Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Aunque estos resultados simulados no han sido confirmados en ensayos clínicos, esta dosis alta puede considerarse en presencia de las mutaciones secundarias Q148 + ≥ 2 de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I en pacientes con tratamientos generales limitados debido a la resistencia multi clase avanzada. No hay datos clínicos sobre la seguridad ni la eficacia de la dosis de 100 mg dos veces al día administrada como comprimidos recubiertos.

El tratamiento concomitante con atazanavir incrementa notablemente la exposición de dolutegravir y no se debe utilizar en combinación con dosis altas, ya que no se ha establecido la seguridad a la exposición resultante de dolutegravir.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos (6 a 18 años)

Se evaluó la farmacocinética de dolutegravir administrado una vez al día como comprimidos recubiertos en niños y adolescentes con edades de 6 años hasta 18 años, con un peso de al menos 20 kg, infectados por el VIH-1. La exposición plasmática simulada en estado estacionario a dosis diarias en función del rango de peso se resume en la Tabla 1.

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

Rango de pesos (kg)	Dosis una vez al día (mg)	Parámetro PK Media geométrica (90% IC)		
		C _{máx.} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg*h/ml)	C _{24h} (ng/ml)
20 a <25	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4.690)
25 a <30	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4.250)
30 a <35	50	6,20 (3,54; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4.020)
≥35	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3.310)
Objetivo: Media geométrica			46 (37-134)	995 (697-2.260)

Pacientes ancianos

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.

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

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal del principio activo inalterado, es una vía de eliminación menor para dolutegravir. En un estudio sobre la farmacocinética de una dosis única de 50 mg de dolutegravir comprimidos recubiertos, en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) emparejados con controles sanos, la exposición a dolutegravir disminuyó aproximadamente un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo de disminución. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

Dolutegravir es metabolizado y eliminado principalmente por el hígado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a

moderada (Puntaje de Child-Pugh A o B). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa (Puntaje de Child-Pugh C) sobre la farmacocinética de dolutegravir.

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

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

Se ha observado presencia de genotipos de UGT1A1 que confieren escaso metabolismo de dolutegravir, en estos casos se disminuye la depuración y aumenta el AUC de dolutegravir.

Género

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

Raza

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

Coinfección con Hepatitis B o C

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

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

Se ha reportado que la sustitución de resistencia a INSTI derivada del tratamiento más frecuente fue la T97A. Otras sustituciones de resistencia a INSTI derivadas frecuentemente incluyeron L74 M, I o V, E138K o A, G140S, Q148H/R o K; M154I o N155H. En los aislamientos de 1 a 3 pacientes, aparecieron sustituciones E92Q, Y143R o C/H, S147G, V151A y E157E/Q en cada uno.

En los aislamientos con sustituciones de resistencia a INSTI derivadas al momento del fracaso, la mediana del cambio de dolutegravir en veces, desde la referencia fue de 61 veces (rango: 0,75 a 209). También se observó resistencia a uno o más fármacos de base en el régimen de dolutegravir dos veces al día.



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

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

Las sustituciones únicas de resistencia a INSTI T66K, I151L y S153Y confirieron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (rango: 2,3 veces a 3,6 veces de la referencia). Las combinaciones de sustituciones múltiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R o K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 y las sustituciones en E138/G140/Q148, mostraron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (rango: 2,5 veces a 21 veces de la referencia).

En las mutantes del VIH-2, las combinaciones de sustituciones A153G/N155H/S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D, confirieron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 4 veces y las E92Q/N155H y G140S/Q148R mostraron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 8,5 veces a 17 veces, respectivamente.

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

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

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Zevuvir® se administra por vía oral.

Zevuvir® puede tomarse con o sin alimentos (ver sección Farmacocinética). En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, Zevuvir® debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148) (Ver sección Farmacocinética)

Para reducir el riesgo de atragantamiento, los pacientes no deben tragar más de un comprimido a la vez.

INDICACIONES

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

Adultos

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

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

En esta población se debe administrar dolutegravir dos veces al día cuando se administra junto con otros medicamentos (p. ej. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina). Por favor, consulte la sección Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias.

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

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg (un comprimido) dos veces al día.

En presencia de resistencia documentada que incluye Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, la modelización sugiere que se puede considerar una dosis mayor para pacientes con opciones de tratamiento limitadas (menos de 2 agentes activos) debido a la resistencia multi clase avanzada (Ver sección Farmacocinética).

La decisión de utilizar dolutegravir para tales pacientes debe ser considerada en base al patrón de resistencia a la integrasa (Ver sección Farmacodinamia)

Pacientes pediátricos de 6 años a 18 años que pesen al menos 20 kg

La dosis recomendada de dolutegravir en pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, es de 50 mg una vez al día.

Los pacientes deben ser capaces de tragar los comprimidos enteros.

En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, no hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes.

Dosis olvidadas

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

Posología en poblaciones especiales

Embarazo

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

Empleo en ancianos

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

Empleo en insuficiencia renal

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

Empleo en insuficiencia hepática

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

Empleo en pediatría

No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de la integrasa. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Farmacocinética y Reacciones adversas, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a dolutegravir o a alguno de los excipientes.

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

Medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (por sus siglas en inglés, OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina, ver sección Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias)

ADVERTENCIAS

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

Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés

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

La medida en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta (ver sección Farmacocinética)

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, caracterizadas por erupción, síntomas constitucionales y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción grave o erupción acompañada de una elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, angioedema), se debe interrumpir inmediatamente dolutegravir y el resto de medicamentos sospechosos. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina.

La demora en suspender el tratamiento con dolutegravir u otros agentes sospechosos, luego del inicio de la hipersensibilidad puede causar reacciones potencialmente fatales.

Dolutegravir está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad previas a dolutegravir.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos, y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas.

Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos los parámetros bioquímicos hepáticos, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir.

Se recomienda monitorear los parámetros hepáticos en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C. Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento), cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B (ver sección Reacciones Adversas)

Infecciones oportunistas

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

Interacciones medicamentosas

Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante con medicamentos que reducen la exposición a dolutegravir (por ejemplo: antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos) (ver sección Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias)

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina (ver sección Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias).

La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto, es importante monitorizar la función renal cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina estadio 3a [Cl_{cr}] 45 – 59 ml/min), se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC.

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso, en los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Tales cambios pueden estar en parte relacionados con el control de la enfermedad y el estilo de vida.

Para los lípidos, en algunos casos hay evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay evidencia sólida que lo relacione con ningún tratamiento en particular. Para monitorizar los lípidos y glucosa en sangre, se hace referencia a las guías establecidas para el

tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar según sea clínicamente apropiado.

Lamivudina y dolutegravir

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

Pacientes pediátricos

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

PRECAUCIONES

Toxicidad embrionofetal

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

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

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

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

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

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

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 2). La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 2).

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos (ver Tabla 2)

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

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

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

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

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 2.

Tabla de interacción

Las interacciones entre dolutegravir y la administración concomitante con medicamentos se incluyen en la tabla 2 (aumento se indica como “↑”, disminución como “↓”, ningún cambio como “↔”, área bajo la curva de

concentración versus tiempo como “AUC”, concentración máxima observada como “C_{máx}”, concentración al final del intervalo de dosificación como “C_T”

Tabla 2: Interacciones medicamentosas

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir y/o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales anti-VIH1		
<i>Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa:</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{máx} ↓ 52% C_T ↓ 88%</p> <p>Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	<p>Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados, disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir se debe administrar dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI (ver en tabla más adelante)</p>
Lopinavir/ritonavir + etravirina	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{máx} ↑ 7% C_T ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔</p>	No es necesario ajuste de dosis
Darunavir/ritonavir + etravirina	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{máx} ↓ 12% C_T ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔</p>	No es necesario ajuste de dosis

Efavirenz	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{máx} ↓ 39% C_T ↓ 75%</p> <p>Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	<p>La dosis recomendada en adultos de dolutegravir se debe administrar dos veces al día, cuando se administra junto con efavirenz. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día.</p> <p>En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz (ver sección Advertencias)</p>
Nevirapina	<p>Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)</p>	<p>La dosis recomendada en adultos de dolutegravir se debe administrar dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día.</p> <p>En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina (ver sección Advertencias)</p>
Rilpivirina	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{máx} ↑ 13% C_T ↑ 22%</p> <p>Rilpivirina ↔</p>	<p>No es necesario ajuste de dosis.</p>
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{máx} ↓ 3% C_T ↑ 8%</p> <p>Tenofovir ↔</p>	<p>No es necesario ajuste de dosis</p>
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	<p>Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{máx} ↑ 50% C_T ↑ 180%</p> <p>Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas)</p>	<p>No es necesario ajuste de dosis.</p> <p>Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección Farmacocinética), debido a la falta de datos.</p>

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

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

		sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
<i>Agentes antimicóticos azoles</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan aluminio/magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{máx} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Administrar Dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos que contengan cationes polivalentes
Suplementos de Calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{máx} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Administrar Dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos que contengan calcio, hierro o preparados multivitamínicos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{máx} ↓ 35%	

	C ₂₄ ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{máx} ↑ 6% C _T ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C _{máx} ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145% C _{máx} ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la coadministración de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada, dado el aumento de la concentración de metformina (ver sección Advertencias)
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 43% C _T ↓ 72% (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina, en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección Advertencias)

Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{máx} ↑ 16% C _T ↓ 30% (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{máx} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con dolutegravir.
<i>Analgésicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↔ 0% C _T ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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

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

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

de desarrollo pre y posnatal en ratas, se observó una disminución del peso corporal de las crías en desarrollo, durante la lactancia, a una dosis tóxica para la madre (aproximadamente 27 veces la dosis máxima recomendada en humanos)

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

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de dolutegravir 75 mg/kg/día, dio lugar a dos muertes de crías. Durante el período pre-destete del tratamiento, la ganancia de peso medio corporal disminuyó en este grupo de edad, persistiendo esta disminución a lo largo de todo el estudio para las hembras durante el período de post-destete. La exposición sistémica a dolutegravir en esta dosis (basada en el AUC) fue ~ 17 a 20 veces más alta que en los seres humanos, a la exposición pediátrica recomendada.

No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos. A la dosis de NOAEL (dosis sin efecto adverso observado) de 2 mg/kg/día, los valores de AUC en ratas jóvenes el día 13 posparto fueron de ~ 3 a 6 veces más altos que en pacientes pediátricos que pesaban de 3 a <10 kg (edades de 4 semanas a > 6 meses).

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil (MEEF) deben recibir asesoramiento sobre el riesgo potencial de que se produzcan defectos del tubo neural con dolutegravir (ver más abajo), incluyendo la utilización de medidas anticonceptivas efectivas.

Si una mujer planea quedar embarazada, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con dolutegravir.

Test de embarazo

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

Anticoncepción

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

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

Embarazo

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

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

Si se confirma un embarazo en el primer trimestre mientras está en tratamiento con dolutegravir, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con dolutegravir frente a cambiar a otro régimen antirretroviral, teniendo en cuenta la edad gestacional y el periodo crítico de desarrollo del defecto del tubo neural.

Los datos analizados en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural.

En estudios de toxicología reproductiva en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad). Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales.

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

Lactancia

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

Se recomienda que las madres con infección por VIH1 no amamenten a bebés, para evitar el riesgo de transmisión posnatal de la infección por el VIH-1.

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

Fertilidad

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

dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Tabla 3 reacciones adversas:

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

Trastorno del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
	Síndrome de reconstitución inmune (ver sección Advertencias)**	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, sueños anormales	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Pensamientos suicidas* o intento de suicidio* (*especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy Frecuentes
	Mareo	Frecuentes

Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
	Flatulencias	Frecuentes
	Dolor abdominal, dolor abdominal alto	Frecuentes
	Molestias abdominales	Frecuentes
	Diarrea	Muy Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Poco frecuentes
	Insuficiencia hepática aguda	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Purito, erupción	Frecuentes
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Artralgia	Poco frecuentes
	Mialgia	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Incremento de bilirrubina ***	Raras
	Aumento ALT y/o AST	Frecuentes
	Aumento CPK	Frecuentes

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alteraciones de laboratorio

Durante la primera semana de tratamiento con dolutegravir, se produjeron aumentos en la creatinina sérica y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el momento inicial de 9,96 µmol/L después de 48 semanas de tratamiento.

Los aumentos de creatinina fueron comparables por varios tratamientos de base. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Coinfección con Hepatitis B o C

Se ha observado que el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C.

En algunos casos, sujetos infectados con hepatitis B y/o C presentaron un aumento en los parámetros hepáticos consistentes con un síndrome de



reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes.

También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable, y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección Advertencias)

Parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral puede aumentar el peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre (ver sección Advertencias)

Población pediátrica

Los datos disponibles de estudios clínicos en curso en niños y adolescentes de 6 años a 18 años, con un peso de al menos 20 kg, que recibieron las dosis recomendada de comprimidos recubiertos una vez al día, indican que no se produjeron reacciones adversas adicionales, más allá de las observadas en la población adulta.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Se debe realizar un control posterior conforme indique el médico o según lo recomendado por el Centro de Toxicología.

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosificación con Dolutegravir. Si ocurre una sobredosificación, debe controlarse al paciente y proporcionar el tratamiento estándar de sostén que corresponda. Como dolutegravir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que sea eliminado en forma significativa por diálisis.

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

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

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

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

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

CERTIFICADO N° 58930

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

**Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.**

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

**ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS CUYA
FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN
DE LOS PACIENTES.**

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 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

“Fecha de revisión última.....”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-52431237- RICHMOND -prospectos - Certificado N58.930.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.04 13:47:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.04 13:47:09 -03:00