



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-7925-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Octubre de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000344-15-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000344-15-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DOLUFEVIR 50 y nombre/s genérico/s DOLUTEGRAVIR, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 19/08/2020 14:36:13, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 19/08/2020 14:36:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 19/08/2020 14:36:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 19/08/2020 14:36:13.

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO LKM S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/08/2020 14:36:13 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000344-15-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.10.20 15:34:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.20 15:34:53 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Dolufevir® 50
Dolutegravir 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual, no se lo recomiende a otras personas.

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

1- Composición

Cada comprimido recubierto contiene: Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) 50 mg
Excipientes: Manitol, Celulosa Microcristalina, Povidona, Almidón Glicolato de Sodio, Estearil Fumarato de Sodio, Óxido de Hierro Amarillo, Alcohol Polivinílico*, Dióxido de Titanio*, Polietilenglicol*, Talco*

*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

2- ¿Qué es Dolufevir® 50 y para qué se utiliza?

Dolufevir® 50 contiene como principio activo Dolutegravir. Dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados inhibidores de la integrasa (INIs).

Dolufevir® 50 está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Dolufevir® 50 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 Dolufevir® 50 de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad de su tratamiento.

Dolufevir® 50 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.

3- ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dolufevir® 50 y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar Dolufevir® 50?

No tome Dolufevir® 50 si:

- es alérgico a Dolutegravir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- está tomando otro medicamento llamado Dofetilida (para tratar las afecciones cardíacas).

Consulte a su médico si tiene alguna duda.

Advertencias y precauciones

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

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

Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté tomando Dolufevir® 50.

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 antiviral eficaz reduzca el riesgo.

Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

Niños

No dé este medicamento a niños menores de 6 años de edad, que pesen menos de 15 kg o con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolutegravir. El uso de Dolutegravir en niños menores de 6 años o que pesen menos 15 kg todavía no ha sido estudiado.

Toma de Dolufevir® 50 con otros medicamentos

Informe a su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas o suplementos herbales. Esto incluye medicamentos a base de plantas y otros medicamentos que haya comprado sin receta.

No tome Dolufevir® 50 con el siguiente medicamento:

- Dofetilida, utilizada para tratar las afecciones cardíacas.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Dolufevir® 50, o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. Dolufevir® 50 también puede afectar al funcionamiento de algunos otros medicamentos.

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

- Metformina, para tratar la diabetes.
- Medicamentos llamados antiácidos, para tratar la indigestión y el ardor de estómago. No tome un antiácido durante las 6 horas antes de tomar Dolufevir® 50, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

- Suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos. No tome un suplemento de calcio, suplemento de hierro o preparado multivitamínico durante las 6 horas antes de tomar Dolufevir® 50, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.
- Etravirina, Efavirenz, Fosamprenavir/Ritonavir, Nevirapina o Tipranavir/Ritonavir, para tratar la infección por el VIH.
- Rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras infecciones bacterianas.
- Fenitoína y Fenobarbital, para tratar la epilepsia.
- Oxcarbamazepina y Carbamazepina, para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la depresión.

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

Medicamentos antiácidos

Los antiácidos, utilizados para tratar la indigestión y el ardor de estómago, pueden interrumpir la absorción de Dolufevir® 50 en su cuerpo y hacer que éste sea menos eficaz. No tome antiácidos durante las 6 horas antes de tomar Dolufevir® 50, o por lo menos 2 horas después de tomarlo. Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como Ranitidina y Omeprazol, pueden tomarse al mismo tiempo que Dolufevir® 50.

Consulte con su médico para que le aconseje sobre qué medicamentos contra la acidez puede tomar con Dolufevir® 50.

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 Dolufevir® 50 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 Dolufevir® 50, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

Consulte a su médico para que le aconseje sobre cómo tomar suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos con Dolufevir® 50.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada consulte a su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Dolufevir® 50.

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

Si existe la posibilidad de quedar embarazada mientras recibe Dolufevir® 50, debe utilizar un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos efectivos, como los orales (píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones) para evitar el embarazo.

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Su médico revisará su tratamiento. No interrumpa el tratamiento con Dolufevir® 50 sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna. Se desconoce si los componentes de Dolufevir® 50 pueden pasar a la leche materna. Si está dando el pecho, o pensando en la lactancia materna, consulte con su médico.

Conducción y uso de máquinas

Dolufevir® 50 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 este medicamento no le afecta.

4- ¿Cómo tomar Dolufevir® 50?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

- La dosis recomendada es de un comprimido de 50 mg una vez al día.
- La dosis recomendada si está tomando además otros medicamentos, es de un comprimido de 50 mg dos veces al día.
- Para el tratamiento del VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolufevir® 50, la dosis recomendada de Dolufevir® 50 es de un comprimido de 50 mg, dos veces al día.

Su médico decidirá cuál es la dosis correcta de Dolufevir® 50 para usted.

Trague el comprimido con un poco de líquido. Dolufevir® 50 se puede tomar con o sin alimentos. Cuando tome Dolufevir® 50 dos veces al día, su médico le puede aconsejar que lo tome con alimentos.

No se quede sin los comprimidos de Dolufevir® 50. El virus en su sangre puede volverse resistente a otros medicamentos contra el VIH-1, si interrumpe Dolufevir® 50 aún por cortos periodos de tiempo. Cuando note que tiene pocas unidades, llame a su médico para obtener un nuevo envase.

Uso en niños y adolescentes

Niños y adolescentes de 12 años y mayores

La dosis recomendada de Dolufevir® 50 en niños y adolescentes (de 12 a menos de 18 años y un peso de al menos 40 kg), es de un comprimido (50 mg) una vez al día. Dolufevir® 50 no debe utilizarse en niños y adolescentes con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolufevir® 50 (Dolufevir® 50).

Niños de 6 a menos de 12 años de edad

Para niños de 6 a menos de 12 años de edad, su médico decidirá la dosis adecuada de Dolufevir® 50, dependiendo del peso del niño.

La dosis en niños de 6 a menos de 12 años de edad que pesan 40 kg o más es de un comprimido (50 mg) una vez al día.

Dolufevir® 50, por su concentración y forma farmacéutica, no puede dosificarse en niños de 6 a menos de 12 años con peso corporal menor a 40 kg debido a que requieren dosis inferiores a un comprimido (50 mg) de Dolufevir® 50.

Dolufevir® 50 no debe utilizarse en niños con infección por el VIH resistente a otros

medicamentos similares a Dolufevir® 50 (Dolutegravir).

Si toma más Dolufevir® 50 del que debiera

Si excede el número de comprimidos de Dolufevir® 50, contacte con su médico o concurra a la guardia del hospital más cercano.

Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna): Tel: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel: (011)4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar Dolufevir® 50

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Pero si quedan menos de 4 horas para su próxima dosis, sátese esa dosis que olvidó y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe su tratamiento como antes.

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

No interrumpa el tratamiento con Dolufevir® 50

Tome Dolufevir® 50 hasta que su médico se lo indique. No deje de tomarlo a menos que su médico se lo aconseje.

5- ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Dolufevir® 50?

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

Mientras esté siendo tratado frente al VIH, no siempre es posible precisar si un síntoma es un efecto adverso de Dolufevir® 50 o de otros medicamentos que esté tomando al mismo tiempo, o un efecto propio de la enfermedad del VIH. Por esta razón, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.

Reacciones alérgicas

Estas son poco frecuentes en personas que toman Dolutegravir. 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 indicarle que deje de tomar Dolufevir® 50.

Efectos adversos muy frecuentes

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

- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

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

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- inflamación del hígado (hepatitis)
- intento de suicidio o pensamientos suicidas (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)
- dolor articular
- dolor muscular

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- insuficiencia hepática (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina inusualmente oscura).

Otros posibles efectos adversos

Las personas que toman tratamiento combinado para el VIH pueden tener otros efectos adversos.

Síntomas de infección e inflamación

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

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

En casos raros, como el sistema inmunitario se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (trastornos autoinmunitarios). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios

pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

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

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

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

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

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

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

Si nota alguno de estos síntomas informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

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

6- ¿Cómo conservar Dolufevir® 50?

Mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30° C.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIÓN

Frascos conteniendo 30 o 90 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este prospecto resume la información más importante de Dolufevir® 50, para más información y ante cualquier duda consulte con su médico.

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.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°:...

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**
Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone – Farmacéutico

Fecha de última revisión: 10/08/2020



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



GUIDA Andrea Cecilia
CUIL 27237804118



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

Dolufevir® 50
Dolutegravir 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI -CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir Sódico**	52.60 mg
Manitol	145.40 mg
Celulosa Microcristalina	60.00 mg
Povidona	15.00 mg
Almidón Glicolato Sódico	21.00 mg
Estearil Fumarato Sódico	6.00 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0.15 mg
Alcohol Polivinílico *	3.54 mg
Dióxido de Titanio *	2.21 mg
Polietilenglicol *	1.77 mg
Talco *	1.33 mg

** Equivalente a DOLUTEGRAVIR 50 mg.

*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antivirales para uso sistémico, otros antivirales.

INDICACIONES

Está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC: J05AX12

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

La concentración inhibitoria 50 (CI50) para Dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI50 similares para aislados clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24

aislados de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor CI50 medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI50 media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con Dolutegravir y otros antirretrovirales probados: Estavudina, Abacavir, Efavirenz, Nevirapina, Lopinavir, Amprenavir, Enfuvirtida, Maraviroc y Raltegravir. Además, no se observó ningún efecto antagonista entre Dolutegravir y Adefovir, y la Ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de Dolutegravir.

Efecto en el suero humano

Según estudios publicados, en 100% de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, resultando en una CI90 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 FC 3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a Raltegravir que luego fueron tratados con Dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para Dolutegravir).

En otros ensayos 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 tratamiento antirretroviral (TAR) y *naïve* a inhibidores de la integrasa (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 *versus* virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor predictor de respuesta.

Para la sensibilidad a Dolutegravir se analizaron 705 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 inhibidores de la transcriptasa reversa análogo de los nucleósidos (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=1118, seguimiento de 48-96 semanas).

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

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

Se estudió Dolutegravir (más el tratamiento de base optimizado) en sujetos con resistencia genotípica primaria a los INIs en el cribado en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes al tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en el estudio previamente mencionado.

Efectos en el electrocardiograma

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

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad de farmacocinética de Dolutegravir es de baja a moderada. Según estudios publicados, en ensayos Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CVb%) para el ABC 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 farmacocinética de Dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) 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.

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

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de Dolutegravir.

Distribución

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

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

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

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo un régimen 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 ABC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El ABC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El 53% por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino.

El 32% de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónico de Dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3% de la dosis total).

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

La linealidad de la farmacocinética de Dolutegravir es dependiente de la dosis y de la formulación. Según estudios publicados, tras la administración oral de formulaciones en comprimidos, Dolutegravir mostró, en general, una farmacocinética no lineal con menores aumentos de exposición en plasma proporcional a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, aparece un aumento en la exposición dosis proporcional a Dolutegravir de 25 mg a 50 mg, para la formulación en comprimidos. Con 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas, aproximadamente se duplicó en comparación con 50 mg una vez al día.

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

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

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

100 mg dos veces al día. El tratamiento concomitante con Atazanavir incrementa notablemente la exposición de Dolutegravir y no se debe utilizar en combinación con dosis altas, ya que no se ha establecido la seguridad a la exposición resultante de Dolutegravir.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños

La farmacocinética de Dolutegravir en 10 adolescentes (entre 12 y <18 años de edad) infectados por el VIH-1 y previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis diaria oral de Dolutegravir 50 mg da lugar a una exposición comparable a la observada en adultos que recibieron Dolutegravir 50 mg por vía oral una vez al día. La farmacocinética se evaluó en 11 niños de 6 a 12 años de edad y demostró que la dosis de 25 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 20 kg y la dosis de 35 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 30 kg resultó en una exposición a Dolutegravir comparable a la de los adultos. Además, los modelos farmacocinéticos poblacionales y análisis de simulación demostraron que la dosificación de los comprimidos de Dolutegravir sobre una base de rangos de peso (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) en niños de al menos 6 años de edad pesando al menos 15 kg proporciona una exposición comparable a la observada en adultos (50 mg), con el menor rango de peso de 15 a < 20 kg correspondiente a 20 mg diarios.

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de Dolutegravir utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a Dolutegravir. Los datos farmacocinéticos para Dolutegravir en sujetos de >65 años de edad son limitados.

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal del principio activo inalterado es una vía de eliminación menor para Dolutegravir. Según estudios publicados, sobre la farmacocinética de Dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) comparados 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 se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Según estudios publicados, la administración de una dosis única de 50 mg de Dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y a 8 controles sanos adultos pareados mostró que mientras la concentración total de Dolutegravir en plasma fue similar, se produjo un aumento, entre 1,5 y 2 veces en la exposición a Dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de Dolutegravir.

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de Dolutegravir de forma clínicamente significativa. Según estudios publicados, en un meta-análisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 con un metabolismo reducido frente a Dolutegravir, presentaron un aclaramiento de Dolutegravir un 32% más bajo y un ABC un 46% superior en comparación a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1.

Sexo

Análisis farmacocinéticos poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos Fase

I Ib y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del sexo en la exposición a Dolutegravir.

Raza

Análisis farmacocinéticos poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos Fase I Ib y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a Dolutegravir. La farmacocinética de Dolutegravir tras la administración oral de una dosis única a sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (Estados Unidos).

Coinfección con Hepatitis B o C

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección con el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a Dolutegravir. Los datos sobre sujetos con co-infección con hepatitis B son limitados.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dolufevir® 50 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) (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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, 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.

La decisión de utilizar Dolutegravir para tales pacientes debe ser considerada en base al patrón de resistencia a la integrasa.

Niños y adolescentes de 12 años y mayores

La dosis recomendada de Dolutegravir en niños y adolescentes (de 12 a menos de 18 años y un peso de al menos 40 kg) infectados por el VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, es de 50 mg una vez al día. 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.

Niños de 6 a menos de 12 años de edad

La dosis recomendada de Dolutegravir en niños (de 6 a menos de 12 años de edad y que pesen al menos 15 kg) infectados con VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, está determinada de acuerdo al peso del niño. La dosis en niños de 6 a menos de 12 años de edad que pesan 40 kg o más es de 50 mg una vez al día.

Dolufevir® 50, por su concentración y forma farmacéutica, no puede dosificarse en niños de 6 a menos de 12 años con peso corporal menor a 40 kg debido a que requieren dosis inferiores a 50 mg.

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

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de Dolufevir® 50, debe tomarla 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.

Pacientes de edad avanzada

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.

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.

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.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Dolutegravir en niños menores de 6 años o con menos de 15 kg de peso. 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.

Forma de administración

Dolufevir® 50 debe administrarse vía oral con o sin alimentos. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, Dolufevir® 50 debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148).

CONTRAINDICACIONES

Dolutegravir está contraindicado:

- En pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad al Dolutegravir o a alguno de los excipientes de esta medicación.
- En pacientes que están recibiendo Dofetilida en forma concomitante.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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, para prevenir la transmisión.

Precauciones generales

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. La medida en que Dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

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) 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 elevaciones de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con Dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C. Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en Dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B.

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.

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.

Lamivudina y Dolutegravir

La pauta posológica de dos fármacos, Dolutegravir 50 mg una vez al día y Lamivudina 300 mg una vez al día 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. 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, Tipranavir/Ritonavir, Rifampicina y ciertos medicamentos antiepilépticos).

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

La absorción de Dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos (ver Tabla 1).

Efecto de Dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Según estudios publicados, *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 P-gp, 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.

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

In vitro, Dolutegravir inhibe el transportador 2 renal de cationes orgánicos (OCT2) y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE) 1. Según estudios publicados, *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 o MATE-1 (por ejemplo, Dofetilida, Metformina) (ver Tabla 1).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de Metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de Metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de Dolutegravir con Metformina. La Metformina se elimina por vía renal y, por lo tanto, es importante 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 [ClCr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de Metformina.

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

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

Tabla de interacciones

Las interacciones entre Dolutegravir y la administración concomitante con medicamentos a se incluyen en la Tabla 1 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "ABC", concentración máxima observada como "C_{máx}", concentración al final del intervalo de dosificación como "C_τ").

Tabla 1: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Agentes antivirales VIH-1		
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 71% C _{máx} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de Dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con Etravirina sin inhibidores de la proteasa 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 la tabla más adelante).
Lopinavir/Ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 11% C _{máx} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de la dosis.
Darunavir/Ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 25% C _{máx} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de la dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 57% C _{máx} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con Efavirenz. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan Efavirenz.

Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con Efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada en adultos de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administran de forma concomitante con nevirapina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan Nevirapina.
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 12% C _{máx} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 1% C _{máx} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ ABC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con Atazanavir debido a la falta de datos.
Atazanavir/Ritonavir	Dolutegravir ↑ ABC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C _τ ↑ 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 debido a la falta de datos.

Tipranavir/Ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/Ritonavir. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación.
Fosamprenavir/ Ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C _τ ↓ 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.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/Ritonavir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 22% C _{máx} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/Ritonavir	Dolutegravir ↔ ABC ↓ 4% C _{máx} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis.

Otros agentes antivirales		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 7% C _{máx} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Boceprevir ↔ (controles históricos)	No es necesario ajuste de dosis.
Daclastavir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 33% C _{máx} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclastavir no modificó la concentración plasmática de Dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática Daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Dofetilida	Dofetilida ↑ (No estudiado, potencial aumento mediante la inhibición del transportador OCT2)	La administración concomitante de Dolutegravir y Dofetilida está contraindicada debido a la potencial toxicidad, amenazante para la vida, causada por la alta concentración de Dofetilida.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 49% C _{máx} ↓ 33% C _τ ↓ 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.
Oxcarbamazepina Fenitoina Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores metabólicos. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
<i>Agentes antimicóticos azoles</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.

<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la 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 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 y magnesio	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 74% C _{máx} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de Dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 39% C _{máx} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de Dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 54% C _{máx} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 33% C _{máx} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 11% C _{máx} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		

Metformina	<p>Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de Dolutegravir una vez al día: Metformina ABC ↑ 79% C_{máx} ↑ 66%</p> <p>Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de Dolutegravir dos veces al día: Metformina ABC ↑ 145 % C_{máx} ↑ 111%</p>	<p>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 debido al aumento de la concentración de Metformina.</p>
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	<p>Dolutegravir ↓ ABC ↓ 54% C_{máx} ↓ 43% C_τ ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	<p>La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina en la 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.</p>
Rifabutina	<p>Dolutegravir ↔ ABC ↓ 5% C_{máx} ↑ 16% C_τ ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	<p>No es necesario ningún ajuste de dosis.</p>

<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) and Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ABC ↑ 3% C _{máx} ↓ 1% NGMN ↔ ABC ↓ 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 ↔ ABC ↓ 2% C _{máx} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) and Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ABC ↑ 3% C _{máx} ↓ 1% NGMN ↔ ABC ↓ 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 ↔ ABC ↓ 2% C _{máx} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de Dolutegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Según estudios publicados en animales, no indican efectos de Dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Dolutegravir. Las MEEF que estén tomando Dolutegravir deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Datos preclínicos sobre seguridad (mutagénesis, carcinogénesis y toxicidad embrionofetal)

Según estudios publicados, 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 1000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el ABC).

La administración oral de Dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (27 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el ABC).

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

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de Dolutegravir dio lugar a dos muertes de crías a dosis de 75 mg/kg/día. Durante el período predestete del tratamiento, la ganancia de peso medio corporal disminuyó en este grupo de edad, persistiendo esta disminución a lo largo de todo el estudio para las hembras durante el período de posdestete. La exposición sistémica a Dolutegravir en esta dosis (basada en el ABC) fue aproximadamente 17-20 veces más alto que en los seres humanos a la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos. En el estudio de desarrollo pre/post-alumbramiento en ratas, se observó una disminución del peso de la descendencia en desarrollo durante la lactancia a dosis tóxicas para la madre (aproximadamente 27 veces la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada).

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

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos preliminares de estudios de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9 %) en madres expuestas a Dolutegravir en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin Dolutegravir (0,1 %). La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se sellan los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a Dolutegravir en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, Dolutegravir no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa.

Más de 1000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales/para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual Dolutegravir puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad del uso durante el segundo y tercer trimestre. Dolutegravir solo se debe utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto. En estudios de toxicología para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural. Se demostró que Dolutegravir atraviesa la placenta en animales.

Lactancia

Se desconoce si Dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de Dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó Dolutegravir en la leche en

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con Dolutegravir, se incluyen de

acuerdo al 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Reacciones Adversas

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Síndrome de Reconstitución Inmune **
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Sueños anormales
	Frecuentes	Depresión
	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Ideas o intentos de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Flatulencia
	Frecuentes	Dolor abdominal alto
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos	Poco frecuentes	Hepatitis

hepatobiliares	Raras	Fallo hepático agudo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgias
	Poco frecuentes	Mialgias
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
	Frecuentes	Elevaciones de creatinfosfoquinasa (CPK)

** vea más adelante bajo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anomalías de laboratorio

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

Coinfección con Hepatitis B o C

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

Síndrome de reconstitución inmune

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

Población pediátrica

En base a los limitados datos disponibles en adolescentes (de 6 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 15 kg), no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

Actualmente la experiencia sobre sobredosis con Dolutegravir es limitada.

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 la clínica o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de Dolutegravir. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Dado que Dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna): Tel: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel: (011)4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30° C.

PRESENTACIÓN

Frascos conteniendo 30 o 90 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual, no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°:.....

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**

Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone – Farmacéutico

Fecha de última revisión: 10/08/2020



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

Dolufevir® 50
Dolutegravir 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene: Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) 50 mg

Excipientes: Manitol, Celulosa Microcristalina, Povidona, Almidón Glicolato de Sodio, Estearil Fumarato de Sodio, Óxido de Hierro Amarillo, Alcohol Polivinílico*, Dióxido de Titanio*, Polietilenglicol*, Talco*

*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

Posología y modo de uso

Ver prospecto adjunto.

Contenido

30 comprimidos recubiertos.

Conservación

Mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30° C.

Lote Nro.:

Vencimiento:

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°:.....

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**

Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone – Farmacéutico

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

Dolufevir® 50
Dolutegravir 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene: Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) 50 mg

Excipientes: Manitol, Celulosa Microcristalina, Povidona, Almidón Glicolato de Sodio, Estearil Fumarato de Sodio, Óxido de Hierro Amarillo, Alcohol Polivinílico*, Dióxido de Titanio*, Polietilenglicol*, Talco*

*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

Posología y modo de uso

Ver prospecto adjunto.

Contenido

90 comprimidos recubiertos.

Conservación

Mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30° C.

Lote Nro.:

Vencimiento:

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°:.....

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**

Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone – Farmacéutico



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Dolufevir® 50
Dolutegravir 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene: Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) 50 mg

Excipientes: Manitol 145.40 mg, Celulosa Microcristalina 60.00 mg, Povidona 15.00 mg, Almidón Glicolato Sódico 21.00 mg, Estearil Fumarato Sódico 6.00 mg, Óxido de Hierro Amarillo 0.15 mg, Alcohol Polivinílico* 3.54 mg, Dióxido de Titanio* 2.21 mg, Polietilenglicol* 1.77 mg, Talco* 1.33 mg

*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

Posología y modo de uso

Ver prospecto adjunto.

Contenido

30 comprimidos recubiertos.

Conservación

Mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30° C.

Lote Nro.:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual, no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°:.....

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**

Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone – Farmacéutico

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Dolufevir® 50
Dolutegravir 50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene: Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) 50 mg
Excipientes: Manitol 145.40 mg, Celulosa Microcristalina 60.00 mg, Povidona 15.00 mg, Almidón Glicolato Sódico 21.00 mg, Estearil Fumarato Sódico 6.00 mg, Óxido de Hierro Amarillo 0.15 mg, Alcohol Polivinílico* 3.54 mg, Dióxido de Titanio* 2.21 mg, Polietilenglicol* 1.77 mg, Talco* 1.33 mg

*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

Posología y modo de uso
Ver prospecto adjunto.

Contenido
90 comprimidos recubiertos.

Conservación
Mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30° C.

Lote Nro.:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual, no se lo recomiende a otras personas



GUIDA Andrea Cecilia
CUIL 27237804118

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°:.....

Elaborado por: **Laboratorio LKM**

Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia
Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone



~~LIMERES Manuel Rodolfo~~
CUIL 20047031932

22 de octubre de 2020

DISPOSICIÓN N° 7925

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

CERTIFICADO N° 59315

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000344-15-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

DOLUTEGRAVIR 50 mg COMO DOLUTEGRAVIR SODICO50 52,6 mg - COMPRIMIDO
RECUBIERTO

663497



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 22 DE OCTUBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 7925

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59315**

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO LKM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7026

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DOLUFEVIR 50

Nombre Genérico (IFA/s): DOLUTEGRAVIR

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

DOLUTEGRAVIR 50 mg COMO DOLUTEGRAVIR SODICO 52,6 mg

Excipiente (s)

MANITOL 145,4 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg NÚCLEO 1 POVIDONA 15 mg NÚCLEO 1 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 21 mg NÚCLEO 1 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 6 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 3,54 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 2,21 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,15 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,33 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 1,77 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCOS CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: FRASCOS CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30, 90

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX12

Acción terapéutica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	8634/19	AV. BRIGADIER JUAN MANUEL DE ROSAS 2969	JOSE LEON SUAREZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	8634/19	AV. BRIGADIER JUAN MANUEL DE ROSAS 2969	JOSE LEON SUAREZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

GOSCOR NOVA S.A.	9220/15	AV. PTE. PERON 4671	SAN MARTIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000344-15-4



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932