



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-7587-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 7 de Octubre de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000415-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000415-18-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 ELEA PHOENIX 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 DRIVELEA y nombre/s genérico/s ABACAVIR - LAMIVUDINA - DOLUTEGRAVI , 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 ELEA PHOENIX 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 - 10/09/2021 12:26:49, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 10/09/2021 12:26:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 14/12/2018 13:35:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 19/06/2019 14:26:41 .

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 ELEA PHOENIX 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 - 10/09/2021 12:26:49 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 10/09/2021 12:26:49 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° 1-0047-2000-000415-18-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.10.07 14:55:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

DRIVELEA

DOLUTEGRAVIR 50 mg

ABACAIVR 600 mg

LAMIVUDINA 300 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de DRIVELEA® contiene: Dolutegravir (como sal sódica 52.60mg) 50.00 mg, Abacavir 600.00mg (como Abacavir Sulfato 702.00mg) y Lamivudina 300.00mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona K30, almidon glicolato de sodio, estearato de magnesio, manitol, opadry II blanco 85F28751, colorante rojo allura FD&C N°40 (CI16035), colorante azul brillante (CI 42090).

Composición del opadry II blanco 85F28751: alcohol polivinilico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

Conservar en el embalaje original bien cerrado, al resguardo de la humedad.

Mantener el frasco herméticamente cerrado. No tirar el desecador.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Esp. Med. Aut. Por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Gral Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Lote:

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
DRIVELEA - Dolutegravir 50 mg, Abacavir 600mg, Lamivudina 300mg – comprimidos recubiertos
Proyecto de prospecto

ELEA
PHOENIX

Vencimiento:


anmat

TORRES Veronica Gabriela
CUIL 27255374821


anmat

MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 2 de 2

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROYECTO DE PROSPECTO

DRIVELEA®

DOLUTEGRAVIR 50 mg

ABACAVIR 600 mg

LAMIVUDINA 300 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

Antes de comenzar a tomar este medicamento lea detenidamente todo el prospecto debido a que tiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

1. ¿Qué es DRIVELEA® y para qué se utiliza?

2. ¿Qué necesita saber antes de tomar DRIVELEA®?

3-¿Cómo utilizar DRIVELEA®?

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de DRIVELEA®?

5. ¿Cómo debo conservar DRIVELEA®?

6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es DRIVELEA® y para qué se utiliza?

DRIVELEA® es un medicamento que contiene tres principios activos para tratar la infección por el VIH.

DRIVELEA® es un medicamento que se utiliza para tratar la infección por el virus del VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y niños mayores de 12 años y que pesen al menos 40 kg.

Este medicamento contiene tres principios activos:

DOLUTEGRAVIR, que pertenece al grupo de antirretrovirales llamado inhibidores de la integrasa (INIs)

ABACAVIR, que pertenece al grupo de antirretrovirales llamado inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)

LAMIVUDINA, que pertenece al grupo de antirretrovirales llamado inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)

2. ¿Qué necesita saber antes de tomar este medicamento (DRIVELEA®)?

- Si Antes de iniciar el tratamiento con DRIVELEA® su médico le realizará una prueba para saber si usted es portador del gen HLA-B*5701 en su material genético. No se debe utilizar DRIVELEA® en pacientes que tienen este gen. Los pacientes que presentan el gen HLA-B*5701 tienen mayor posibilidad de desarrollar reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) graves, incluso mortales.

- DRIVELEA® no cura la infección por HIV, produce reducción de la cantidad de virus en su cuerpo (carga viral) y también aumenta el número de linfocitos CD4+ (células de la sangre que contribuyen a defenderse de las infecciones), lo que reduce el riesgo de padecer otras infecciones que pueden suceder cuando el sistema inmune está debilitado.

- No todas las personas reaccionan de la misma manera al tratamiento con DRIVELEA®. Su médico evaluará la efectividad del tratamiento.

- Este tratamiento antirretroviral, como todos, requiere supervisión médica. No deje de asistir a las visitas pautadas.

¿Qué personas no deben utilizar DRIVELEA®?

No debe tomar DRIVELEA® si:

- Es alérgico a Dolutegravir, abacavir, Lamivudina o a cualquier otro componente de este medicamento.
- Si está tomando dofetilida (medicamento utilizado para tratar afecciones cardíacas)
- Si está tomando Fambpridina (o dalfampridina, utilizado para la esclerosis múltiple)

Advertencias y precauciones

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

DRIVELEA® contiene dos principios activos, abacavir y Dolutegravir, que pueden provocar reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) graves. Nunca debe volver a tomar abacavir o medicamentos que lo contengan si ha tenido una reacción de hipersensibilidad: esto puede resultar potencialmente mortal.

Lea atentamente la información sobre reacciones de hipersensibilidad (Ver Eventos adversos)

Al tomar DRIVELEA® u otros tratamientos antirretrovirales combinados para tratar la infección por VIH algunas personas tienen mayores posibilidades que otras de desarrollar efectos adversos graves.

Hay un mayor riesgo de presentar efectos adversos graves si:

- Ha tenido enfermedad hepática moderada o severa
- Ha tenido una enfermedad hepática, incluyendo hepatitis B o C. Si tiene hepatitis B No deje de tomar DRIVELEA® sin consultar a su médico, ya que puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis, es decir podría empeorar.
- Si tiene algún problema de riñón.

Debe consultar a su médico antes de tomar DRIVELEA® si alguna de estas condiciones le aplica. Puede necesitar pruebas adicionales, incluido análisis de sangre mientras tome.

DRIVELEA®.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD AL ABACAVIR

Inclusive aquellos pacientes que no son portadores del gen HLA-B*5701, pueden llegar a tener reacciones de hipersensibilidad graves, inclusive mortales.

Lea atentamente la información sobre reacciones de hipersensibilidad (Ver Eventos adversos)

RIESGO DE ATAQUE CARDÍACO

No se puede excluir la posibilidad de que abacavir aumente el riesgo de padecer un ataque cardíaco.

Informe a su médico si:

- Tiene problemas del corazón
- Si fuma
- Sufre de diabetes o de presión arterial alta (hipertensión) o de alguna otra enfermedad que pueda aumentarle el riesgo de enfermedad cardíaca.

ESTÉ ATENTO A SÍNTOMAS IMPORTANTES

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por VIH pueden padecer de otros efectos que pueden llegar a ser graves. Como por ejemplo:

- Sintomatología infecciosa o inflamatoria
- Dolor en las articulaciones, rigidez en las articulaciones, dificultad para moverse o problemas en los huesos

Consulte a su médico sobre los signos y síntomas a los que debe estar atento mientras esté bajo tratamiento con DRIVELEA®.

Lea detenidamente la información sobre Efectos adversos y Otros posibles efectos adversos.

Posibilidad de transmisión del virus el VIH

El virus del VIH se transmite por contacto sexual con alguien que se encuentre infectado o por contagio del virus a través de la sangre, como por ejemplo al compartir agujas. Mientras esté bajo tratamiento antirretroviral puede transmitir el virus del VIH a otras personas, aunque el medicamento reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre las precauciones que debe adoptar para evitar la transmisión del virus a otras personas.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe ser utilizado en niños menores de 12 años. El uso en niños menores de 12 años no ha sido estudiado.

Otros medicamentos y DRIVELEA®

No tome DRIVELEA® con dofetilida (medicamento utilizado para tratar las afecciones cardíacas) debido a que puede provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dofetilida y provocar efectos adversos que pueden poner en peligro la vida del paciente. No tome DRIVELEA® con fampridina (también conocido como dalfampridina), utilizado para tratar la esclerosis múltiple.

Comuníquese a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente, o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye a medicamentos con receta, sin receta y los medicamentos a base de plantas, debido a que DRIVELEA® puede afectar el modo de acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar el modo de acción de DRIVELEA® o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos.

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

- Metformina, para tratar la diabetes
- Medicamentos antiácidos, para tratar la indigestión y el ardor de estómago. No tome un antiácido durante 6 horas antes de tomar DRIVELEA®, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (ver Cómo tomar DRIVELEA®)
- Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos.

Si toma DRIVELEA® con alimentos, puede tomar suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio al mismo tiempo que DRIVELEA®. **Si no toma con DRIVELEA® alimentos, no tome suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio** durante 6 horas antes de tomar DRIVELEA®, o por lo menos 2 horas después de tomarlo

- Emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la infección por el HIV
- Otros medicamentos que contengan Lamivudina, utilizados para tratar la infección por el HIV o la hepatitis B
- Medicamentos (generalmente líquidos) que contengan sorbitol y otros polialcoholes (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad
- Cladribina, utilizada para tratar la leucemia de células pilosas.
- Rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras infecciones bacterianas
- Cotrimoxazol (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol), un antibiótico para tratar infecciones bacterianas

- Fenitoína y fenobarbital, para tratar la epilepsia
- Oxcarbazepina y carbamazepina, para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar
- Hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la depresión
- Metadona, usada como sustituto de la heroína. Abacavir aumenta la velocidad a la cual la metadona se elimina del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada.
- Riociguat, para tratar la **presión arterial elevada en los vasos sanguíneos** (arterias pulmonares) que transportan sangre desde el corazón a los pulmones. Es posible que su médico deba reducir su dosis de riociguat, ya que abacavir puede aumentar los niveles sanguíneos de riociguat.

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

Embarazo y lactancia

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 utilizar este medicamento.

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

Si existe la posibilidad de quedar embarazada mientras recibe DRIVELEA® **Consulte a su médico** y valore si existe la necesidad de 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 DRIVELEA® sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Si tomó DRIVELEA® estando embarazada su médico puede pedirle análisis de sangre y otros estudios en forma periódica para controlar el estado de su bebé.

Lactancia

Debido a que el virus del VIH se transmite por leche materna, las mujeres infectadas por el virus del VIH no deben dar el pecho a sus hijos.

Una pequeña cantidad de los componentes de DRIVELEA® también pueden pasar a través de la leche materna a su bebé. Consulte inmediatamente a su médico si está amamantando o piensa amamantar.

Conducción y uso de maquinarias

Debido a que DRIVELEA® puede hacer que se sienta mareado y podría tener otros efectos adversos que reduzcan su atención. No conduzca ni utilice maquinarias o herramientas si presenta síntomas que afecten su capacidad para reaccionar y / o concentrarse.

3. ¿Cómo utilizar DRIVELEA®?

Debe seguir exactamente las instrucciones que su médico le indicó.

En caso de duda consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cuánto tomar DRIVELEA®?

Deberá tomar DRIVELEA® de acuerdo a la indicación de su médico.

La dosis habitual es 1 comprimido de DRIVELEA® una vez al día.

¿Cómo tomar DRIVELEA®?

Se puede tomar con o sin alimentos.

Tragar el comprimido con un poco de líquido.

Los niños mayores de 12 años y adolescentes que pesen por lo menos 40 kg pueden tomar la dosis de los adultos una vez por día.

No debe tomar antiácidos 6 horas antes o, por lo menos, 2 horas después de la administración de **DRIVELEA®**. Medicamentos como ranitidina u omeprazol, que disminuyen la acidez pueden tomarse al mismo tiempo que **DRIVELEA®**

Consulte a su médico para que le indique qué medicamentos contra acidez podrá tomar y cómo tomarlos.

Si toma DRIVELEA® con alimentos, puede tomar suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio al mismo tiempo que DRIVELEA®.

Si no toma DRIVELEA® con alimentos, no tome ningún suplemento o multivitamínico que contenga calcio, hierro o magnesio durante las 6 horas anteriores a la administración de **DRIVELEA®**, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

Consulte a su médico para que le aconseje sobre cómo tomar suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio con **DRIVELEA®**.

Si olvidó tomar DRIVELEA®

Si olvida tomar una dosis de **DRIVELEA®**, tómela tan pronto como lo recuerde. Si esto ocurre dentro de las 4 horas de su próxima dosis, saltee la dosis que olvidó y tome la próxima dosis en su horario habitual. Luego continúe su tratamiento como antes

No tome 2 dosis (una dosis doble) al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.

Si no está seguro acerca de su dosificación, llame a su médico.

Si ha interrumpido el tratamiento con DRIVELEA®

Si por alguna razón ha dejado de tomar el medicamento especialmente si piensa que le produce efectos adversos o porque tiene alguna otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si los síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudieron estar relacionados con una reacción de hipersensibilidad, **le indicará que nunca debe volver a tomar o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o Dolutegravir.** Es importante que siga esta advertencia.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con **DRIVELEA®**, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica si fuese necesario

Si toma más DRIVELEA® del que debe

Comuníquese inmediatamente con su médico o concurra inmediatamente al hospital llevando la caja de este medicamento.

¿Qué hacer ante una sobredosis?

Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano, si es posible lleve el envase, o comuníquese con los centros de toxicología:

- **HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247**
- **HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777**
- **CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160**
- **Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532**

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de DRIVELEA®?

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

Durante el tratamiento puede sufrir un aumento de peso, aumento de la cantidad de glucosa y lípidos en sangre. Estos trastornos pueden estar relacionados con la recuperación de la salud, o estar relacionados con el estilo de vida y en el caso de los lípidos, algunas veces por los medicamentos antirretrovirales.

Su médico controlará periódicamente estos cambios.

Cuando esté bajo tratamiento con DRIVELEA® puede ocurrir que sea difícil diferenciar si un efecto adverso es causado por este medicamento o por otros medicamentos que está tomando o es un efecto propio de la infección por el VIH.

Es muy importante que comunique a su médico cualquier cambio que ocurra en su salud.

Abacavir puede producir una reacción de hipersensibilidad (una reacción alérgica grave), especialmente en personas que tienen un determinado tipo de gen llamado HLA-B*5701. Incluso pacientes que no tienen el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad (Ver Reacciones de hipersensibilidad)**

Lea atentamente la información sobre reacciones de hipersensibilidad. Es muy importante que lea y comprenda la información sobre estas graves reacciones.

Además de los eventos adversos que se describen a continuación se pueden desarrollar otros efectos graves. Es muy importante que lea detenidamente la información que se encuentra en **Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH.**

Reacciones de hipersensibilidad

Los principios activos Dolutegravir y Abacavir pueden producir reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) graves que pueden poner en riesgo la vida.

Estas reacciones se observaron con más frecuencia en pacientes que toman medicamentos que contengan abacavir.

¿Quiénes pueden sufrir estas reacciones?

Cualquier paciente que esté tomando DRIVELEA® puede desarrollar una reacción de hipersensibilidad grave, que puede resultar potencialmente mortal si continúa tomando **DRIVELEA®**.

Los pacientes que tienen el gen HLA-B*5701 tienen mayor probabilidad de desarrollar este tipo de reacciones (Por este motivo su médico le indicará, antes de iniciar el tratamiento con DRIVELEA® una prueba para saber si usted es portador del gen HLA-B*5701 en su material genético. Si es portador no podrá iniciar el tratamiento (la presencia del gen HLA-B*5701 es una contraindicación para su uso).

Inclusive aquellos pacientes que no son portadores del gen HLA-B*5701 pueden sufrir reacciones de hipersensibilidad graves potencialmente mortales. Se comprobó en un estudio clínico que entre 3 a 4 de cada 100 pacientes tratados con abacavir que no presentaban el gen HLA-B*5701 sufrieron reacciones de hipersensibilidad.

¿Cuáles son los síntomas?

Los **más frecuentes** son:

- Fiebre (aumento de la temperatura corporal) y erupción cutánea.

Otros síntomas **frecuentes** son:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cansancio excesivo.

Otros síntomas son:

- Dolores en las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta, tos, dolores de cabeza ocasionales, inflamación en

el ojo (*conjuntivitis*), úlceras bucales, presión sanguínea baja, hormigueo o entumecimiento de las manos o pies.

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con DRIVELEA[®], aunque lo más probable es que ocurran durante las seis (6) primeras semanas de tratamiento.

Debe contactarse inmediatamente con su médico:

Si tiene una erupción cutánea o

Si tiene al menos dos de los siguientes síntomas:

- fiebre
- dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
- náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal
- cansancio excesivo o dolores o malestar general.

Su médico puede indicarle dejar de tomar DRIVELEA[®].

Si ha dejado de tomar DRIVELEA[®] por causa de una reacción de hipersensibilidad al abacavir JAMÁS VUELVA a tomar DRIVELEA[®] o cualquier otro medicamento que tenga abacavir. Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de presión arterial que puede resultar potencialmente mortal u ocasionarle la muerte. Tampoco debe volver a tomar nunca medicamentos que contengan Dolutegravir.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con DRIVELEA[®], especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar DRIVELEA[®] o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Tampoco debe volver a tomar nunca medicamentos que contengan Dolutegravir. Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar medicamentos que contienen abacavir, tras haber tenido un sólo síntoma de los de la Tarjeta de Información antes de que dejaran de tomarlo.

Muy raramente, pacientes que han tomado en el pasado medicamentos que contenían abacavir sin ningún síntoma de hipersensibilidad, han desarrollado una reacción de hipersensibilidad cuando empiezan a tomar estos medicamentos de nuevo.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con DRIVELEA[®], puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica, por si fuese necesario.

Si es hipersensible a DRIVELEA[®] debe eliminar de forma segura todos los comprimidos de DRIVELEA[®] sin usar.

El envase de DRIVELEA[®] incluye una Tarjeta de Información para recordarle a usted y al personal médico la posibilidad de sufrir una reacción de hipersensibilidad. Debe sacar la tarjeta y llevarla siempre con usted.

Efectos adversos muy frecuentes

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

- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Náuseas
- Dificultad para dormir (*insomnio*)
- Falta de energía (*fatiga*).

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas**:

- Reacción de hipersensibilidad (*ver "Reacciones de hipersensibilidad"*)
- Pérdida de apetito • erupción cutánea
- Picazón (*prurito*)
- Vómitos
- Dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- Molestias en el estómago (*abdomen*)
- Indigestión
- Gases (*flatulencia*)

- Mareo
- Sueños anormales
- Pesadillas
- Depresión (*sentimientos de tristeza profunda y falta de autoestima*)
- Cansancio
- Fiebre (*temperatura elevada*)
- Tos
- Nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- Pérdida de cabello
- Dolores musculares y molestias
- Dolor de las articulaciones
- Sensación de debilidad
- Sensación de malestar general.

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- un aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado (transaminasas)

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas**:

- Inflamación del hígado (*hepatitis*).
- Pensamientos y comportamientos suicidas (especialmente en pacientes que antes han tenido depresión o problemas de salud mental).

Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- una disminución en el número de plaquetas (*trombocitopenia*)
- Recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- Aumento de los niveles de glucosa (un azúcar) en sangre.
- Aumento de los niveles de triglicéridos (un tipo de grasa) en sangre.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas**:

- Inflamación del páncreas (*pancreatitis*)

- Rotura del tejido muscular.

Efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- Aumento de una enzima pancreática llamada *amilasa*.

Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000 personas**:

- Entumecimiento, sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- Sensación de debilidad en las extremidades
- Erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (*eritema multiforme*)
- Erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y los genitales (*síndrome de Stevens–Johnson*), y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (*necrólisis epidérmica tóxica*).
- Acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)

Los efectos adversos muy raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- un fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Consulte a su médico si sufre algún efecto adverso. Incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el HIV

Los tratamientos combinados, como **DRIVELEA®**, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el HIV.

Síntomas de Infección o inflamación

Los pacientes con infección avanzada por el VIH son más proclives a desarrollar infecciones graves debido al deterioro del sistema inmunitario.

Los síntomas a causa de infección o inflamación

- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago
- Dificultad para respirar

En raros casos pueden ser atacados los tejidos sanos (trastornos autoinmunitarios). Los síntomas de trastornos autoinmunitarios pueden aparecer meses después del inicio del tratamiento antirretroviral.

Algunos de los síntomas de trastornos inmunitarios pueden ser:

- 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 algún síntoma de infección o inflamación o alguno de los efectos mencionados consulte inmediatamente a su médico. No tome ningún medicamento para tratar la infección o la inflamación sin consultar previamente a su médico

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas en los huesos (osteonecrosis)

Algunas personas que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad llamada osteonecrosis. En esta enfermedad los huesos reciben menos aporte de sangre, lo que provoca que algunas zonas del hueso mueran. Las personas que presentan las características listadas a continuación tienen mayor probabilidad de sufrir esta osteonecrosis:

- 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.

Entre los signos de osteonecrosis se encuentran:

- Rigidez en las articulaciones
- Molestias y dolores (especialmente en la cadera, rodilla u hombro)
- Dificultad de movimiento.

Si tiene alguno de estos síntomas consulte a **su médico**.

Comunicación de efectos adversos

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo debo conservar DRIVELEA®?

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

Conservar en el embalaje original bien cerrado, al resguardo de la humedad.

Mantener el frasco herméticamente cerrado, no tirar la cápsula deshumidificadora.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de DRIVELEA®

Los principios activos son: Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina

Cada comprimido recubierto de DRIVELEA® contiene: Dolutegravir (como sal sódica 52.60mg) 50.00 mg, Abacavir 600.00mg (como Abacavir Sulfato 702.00mg) y Lamivudina 300.00mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona K30, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, manitol, colorante rojo allura FD&C N°40 (CI16035), colorante azul brillante (CI 42090), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

DRIVELEA - Dolutegravir 50 mg, Abacavir 600mg, Lamivudina 300mg – comprimidos recubiertos

Proyecto de información para el paciente



Presentaciones y contenido del envase

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández- Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532

jelea.com

Elaborado en

Fecha de última revisión: .../.....



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 17 de 17

PROYECTO DE PROSPECTO
DRIVELEA®
DOLUTEGRAVIR 50 mg
ABACAVIR 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de DRIVELEA® contiene: Dolutegravir (como sal sódica 52.60mg) 50.00 mg, Abacavir 600.00mg (como Abacavir Sulfato 702.00mg) y Lamivudina 300.00mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona K30, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, manitol, colorante rojo allura FD&C N°40 (CI16035), colorante azul brillante (CI 42090), alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antivirales de uso sistémico; combinación de antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH. Código ATC: J05AR13

INDICACIONES

DRIVELEA® se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y que pesen al menos 40 kg.

Limitaciones de uso

En todos los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), independientemente de su origen racial se les debe realizar una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar un tratamiento con medicamentos que contengan Abacavir. No se debe emplear Abacavir en los pacientes que sean portadores del alelo HLA-B*5701.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, combinación de antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH, código ATC: J05AR13

Farmacodinamia

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. Abacavir y Lamivudina son agentes inhibidores selectivos potentes del VIH-1 y del VIH-2. Ambos (Abacavir y Lamivudina) son metabolizados secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfatos (TP), que son la fracción activa con semividas intracelulares extendidas lo que apoya la administración de una vez al día (ver *PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*). Lamivudina-TP (un análogo de citidina) y carbavir-TP (la forma trifosfato activa de Abacavir, un análogo de guanosina) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Su actividad antiviral principal tiene lugar mediante la incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de Abacavir y Lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

Actividad antiviral in vitro

Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina han demostrado inhibir la replicación de cepas de laboratorio y aislamientos clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo líneas de células T transformadas, líneas derivadas de monocitos/macrófagos y cultivos primarios de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y monocitos/macrófagos. La concentración de principio activo necesaria para inhibir el 50% de la replicación viral eficaz

(CI50 - concentración inhibitoria máxima media) varía según el tipo de virus y de la célula huésped.

El CI50 para Dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI50 similares para aislamientos clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislamientos 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 aislamientos de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

La CI50 media de Abacavir frente a las cepas de laboratorio del VIH-1IIB y VIH-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 μ M. La mediana o valores medios CI50 para Lamivudina frente a las cepas de laboratorio del VIH-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 μ M. La CI50 media frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 (LAV2 y EHO) varió desde 1,57 hasta 7,5 μ M para Abacavir y 0,16 a 0,51 μ M para Lamivudina.

Los valores de CI50 de Abacavir frente al grupo M subtipos (A-G) del VIH-1 variaron desde 0,002 hasta 1,179 μ M, frente al Grupo O de 0,022 a 1,21 μ M, y frente a aislamientos de VIH-2, de 0,024 a 0,49 μ M. Para Lamivudina, los valores CI50 frente a subtipos del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,001 hasta 0,170 μ M, frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 μ M y frente a aislamientos del VIH-2 de 0,002 a 0,120 μ M en células mononucleares de sangre periférica.

Los aislamientos VIH-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; y subtipo C o CRF_AC, n = 13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a Abacavir (cambio CI50 <2,5 veces) y Lamivudina (cambio CI50 <3,0 veces), a excepción de dos aislamientos CRF02_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para Abacavir. Aislamientos del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad Lamivudina fueron altamente sensibles.

La combinación de Abacavir y Lamivudina ha demostrado actividad antiviral en cultivos celulares frente a aislamientos del subtipo no-B y aislamientos del VIH-2 con actividad antiviral equivalente a los aislamientos de subtipos B.

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con Dolutegravir y otros agentes antirretrovirales (agentes probados: estavudina, Abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc, adefovir y raltegravir). Además, la ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de Dolutegravir.

La actividad antiviral de Abacavir en cultivo celular no se antagonizaba cuando se combina con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) didanosina, emtricitabina, Lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con Lamivudina ni con otros antirretrovirales (agentes testados: Abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina y zidovudina).

Efecto del suero humano

En 100% de suero humano, la variación media de la actividad de Dolutegravir fue de 75 veces, resultando en una CI90 ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que Abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (~49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión a proteínas plasmáticas limitada (menor del 36%).

Resistencia

Resistencia in vitro: (Dolutegravir)

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH III durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F. Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con Dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron las mutaciones E92Q (fold change 3) y G193E (fold change 3). Estas mutaciones fueron seleccionadas 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 aislamientos clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislamientos (después de 20 semanas y en adelante). En aislamientos 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 aislamientos. 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 (fold change 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, T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de Dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas al inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a mutaciones primarias (excepto en Q148) en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a Dolutegravir permanece en o cerca del nivel natural. En el caso de los virus con mutación Q148, la fold change de Dolutegravir aumenta en función del mayor número de mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones basadas en Q148 (H/R/K) también fue consistente con experimentos *in vitro* de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, basado en mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (fold change sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de pasajes con la mutación Q148H (fold change 1), se acumularon una variedad de mutaciones secundarias asociadas a raltegravir con el consecuente aumento del fold change a valores >10.

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

Para la sensibilidad a Dolutegravir se analizaron 705 aislamientos con resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. El cambio (fold change) con Dolutegravir fue <10 frente al 94% de los 705 aislamientos clínicos.

Resistencia in vivo: (Dolutegravir)

En pacientes no tratados previamente que recibieron Dolutegravir + 2 ITIAN en Fase IIb y Fase III, no se observó un desarrollo de la resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase ITIAN (n=876, 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 por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un fold change máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un fold change 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 en la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada *in vitro* (ver arriba).

Resistencia in vitro e in vivo: (Abacavir y Lamivudina)

Se han seleccionado *in vitro* e *in vivo* aislamientos del VIH-1 resistentes a Abacavir y relacionados con cambios genotípicos específicos en la región del codón de la transcriptasa inversa (TI) (codones M184V, K65R, L74V y Y115F). Durante la selección a Abacavir *in vitro* la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI50, por debajo del corte clínico para Abacavir de 4,5 de fold change. Se continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confieren cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a Abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad.

La resistencia del VIH-1 a Lamivudina implica el desarrollo de M184I o un cambio de aminoácido M184V cerca del centro activo de la TI viral. Esta variante se presenta tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contenga Lamivudina. Los mutantes M184V mostraron una gran reducción de sensibilidad a Lamivudina y muestran una menor capacidad de replicación viral *in vitro*. M184V está asociado con un incremento, alrededor de 2 veces, de la resistencia a Abacavir pero no confieren resistencia clínica para Abacavir.

Los aislamientos resistentes a Abacavir también pueden mostrar sensibilidad reducida a Lamivudina. La combinación de Abacavir/Lamivudina ha demostrado tener una sensibilidad disminuida a los virus con las sustituciones K65R con o sin la sustitución de M184V/I y a los virus con L74V además de la sustitución de M184V/I.

Es poco probable la resistencia cruzada entre Dolutegravir o Abacavir o Lamivudina y antirretrovirales de otras clases por ejemplo IP o ITINN.

Efectos sobre el electrocardiograma

Con dosis de Dolutegravir aproximadamente tres veces más altas que la dosis clínica no se observaron efectos relevantes sobre el intervalo QTc. (QT corregido). No se realizaron estudios con Abacavir y Lamivudina para evaluar los efectos sobre el intervalo QTc. Tampoco se realizaron estudios de la combinación (Dolutegravir, Abacavir, Lamivudina) para evaluar los efectos sobre el intervalo QTc.

Farmacocinética

Absorción

Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina son rápidamente absorbidos tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de Dolutegravir no ha sido establecida. La biodisponibilidad absoluta de Abacavir y Lamivudina oral en adultos es de aproximadamente 83% y 80-85% respectivamente. El promedio de tiempo de las concentraciones séricas máximas (t_{max}) es de aproximadamente 2 a 3 horas (después de la ingesta de la formulación en comprimidos), 1,5 horas y 1,0 hora para Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina, respectivamente.

Distribución

El volumen aparente de distribución de Dolutegravir (después de la ingesta oral de la formulación en suspensión, V_d/F) se estima en 12,5 l. Los estudios intravenosos con Abacavir y Lamivudina mostraron que la media del volumen aparente de distribución es de 0,8 y 1,3 l/kg respectivamente.

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. 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. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que Abacavir a concentraciones terapéuticas solamente se une a proteínas plasmáticas en humanos en un bajo a moderado porcentaje (~ 49%). Lamivudina exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutico y muestra una limitada unión a proteínas plasmáticas *in vitro* (<36%).

Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina están presentes 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 CI_{50}). Ensayos realizados con Abacavir muestran una relación LCR con respecto al ABC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI_{50} de Abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ ó 0,26 μM cuando se administran 600 mg de Abacavir dos veces al día. La relación media de la concentración en

LCR/concentración sérica de Lamivudina a las 2 - 4 horas de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, del 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de Lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

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.

Metabolismo

Dolutegravir se metaboliza a través de la UGT1A1 y con participación del CYP3A. Después de su administración en dosis única, el 53% se excreta sin cambios en las heces, la eliminación renal del 32%, 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 (3,0% de la dosis total).

La ruta principal de metabolización de Abacavir es hepática por vía de la alcohol dehidrogenasa y de la glucuronización por la glucuronil transferasa, formando ácido 5' carboxílico y 5' glucurónico, que representan alrededor del 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos son excretados en la orina.

El metabolismo de Lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de Lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con Lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 - 10%).

Interacciones con medicamentos: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

In vitro, Dolutegravir no ha demostrado ninguna inhibición directa o débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT 1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2) o MRP4. In vitro, Dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. De acuerdo a estos datos, no se espera que Dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de enzimas principales o transportadoras.

In vitro, Dolutegravir no es un sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT 1 humano.

In vitro, Abacavir no inhibió ni indujo las enzimas CYP (distintos de CY1A1 y CYP3A4 [potencial limitado], y demuestra una nula o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP y P-gp o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que Abacavir afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Abacavir no fue significativamente metabolizado por las enzimas CYP. *In vitro*, Abacavir no fue un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 o MRP4, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan estos transportadores afecten las concentraciones plasmáticas de Abacavir.

In vitro, Lamivudina no inhibió ni indujo las enzimas CYP (como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demostró ninguna o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que Lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

La Lamivudina no fue metabolizada significativamente por las enzimas CYP.

Eliminación

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

El valor medio de la semivida de Abacavir es de, aproximadamente, 1,5 horas. La media geométrica de la semivida terminal de la molécula activa intracelular carbovir-trifosfato (TP) en estado estacionario es de 20,6 horas. Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg de Abacavir dos veces al día por vía oral, no se produce una acumulación significativa de Abacavir. La eliminación de Abacavir tiene lugar a través del metabolismo hepático con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el Abacavir inalterado representan alrededor de un 83% de la dosis administrada de Abacavir en la orina, siendo el resto eliminado en heces.

La semivida de eliminación de Lamivudina observada es de 18 a 19 horas. Para los pacientes que recibieron Lamivudina 300 mg una vez al día, la semivida terminal intracelular de Lamivudina-TP fue de 16 a 19 horas. El aclaramiento sistémico medio de Lamivudina es aproximadamente de 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%)

mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de Lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

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

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con monoterapia con Dolutegravir (ING111521) 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.

Farmacocinética intracelular

La media geométrica de la semivida terminal intracelular de carbovir-TP en estado estacionario es de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la semivida plasmática de Abacavir de 2,6 horas. La semivida terminal intracelular de Lamivudina-TP se prolongó a 16-19 horas, en comparación con la semivida plasmática de Lamivudina de 5-7 horas, recibiendo una dosis diaria de ABC y 3TC.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos para Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina se han obtenido por separado.

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró 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 emparejados. Mientras que la concentración total de Dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a Dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de Dolutegravir.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de Abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibieron una dosis única de 600 mg de Abacavir. Los resultados indicaron que, por término

medio, el ABC de Abacavir aumentó 1,89 veces [1,32; 2,70] y que la semivida de eliminación de Abacavir aumentó 1,58 veces [1,22; 2,04]. No es posible una recomendación acerca de la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a Abacavir.

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave demuestran que la farmacocinética de Lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la insuficiencia hepática.

En base a los datos obtenidos para Abacavir, DRIVELEA® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos para Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina se han obtenido por separado.

El aclaramiento renal del principio activo inalterado es una vía de eliminación menor para Dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de Dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min). No se observó ninguna diferencia farmacocinética clínicamente importante entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) y sujetos sanos con los que emparejaban. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de Abacavir inalterado en la orina. La farmacocinética de Abacavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal.

Ensayos con Lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (ABC) están aumentadas en pacientes con insuficiencia renal debido a la disminución del aclaramiento. En base a los datos obtenidos para Lamivudina, no se recomienda DRIVELEA® para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

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, Abacavir y Lamivudina en sujetos > 65 años de edad son limitados.

Población pediátrica

La farmacocinética de Dolutegravir en 10 adolescentes (de 12 a 17 años) infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis de Dolutegravir 50 mg una vez al día dio lugar a una exposición a Dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron Dolutegravir 50 mg una vez al día.

Existen datos limitados disponibles en los adolescentes que recibieron una dosis diaria de 600 mg de Abacavir y 300 mg de Lamivudina. Los parámetros farmacocinéticos son comparables a los reportados en adultos.

Polimorfismos en las enzimas de metabolización 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. En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) 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 (n=41).

Género

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en Fase IIb y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del sexo en la exposición a Dolutegravir. No hay ninguna evidencia de que sería necesario un ajuste de la dosis de Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina basado en los efectos de género sobre los parámetros de PK.

Raza

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en Fase IIb 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). No hay ninguna evidencia de que fuera necesario un ajuste de la dosis de Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina basado en los efectos de la raza sobre los parámetros de PK.

Coinfección por 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 coinfectados por hepatitis B son limitados.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

La dosis de DRIVELEA® recomendada para adultos y adolescentes mayores de 12 años y que pesen por lo menos 40 kg es de **un comprimido una vez al día**.

DRIVELEA® es un medicamento combinado que contiene Dolutegravir 50 mg, Abacavir 600 mg y Lamivudina 300mg en una dosis fija.

DRIVELEA® **no** debe ser administrado en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años y que tengan un peso **menor** 40 kg, debido que se trata de un comprimido de dosis fija, en el que no se puede reducir la dosis.

DRIVELEA® por ser un medicamento de dosis fija no puede ser prescrito a pacientes que requieran ajuste de la dosis. En aquellos casos en los que se deba interrumpir o reducir la dosis de alguno de los principios activos de este medicamento por interacciones medicamentosas se deberán utilizar preparaciones de Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina por separado. En tal caso el médico deberá referirse a la información individual de estos medicamentos.

Olvido de dosis

Si el paciente olvidó tomar una dosis de DRIVELEA® deberá tomarla lo más pronto como lo recuerde, siempre y cuando la siguiente toma no sea antes de 4 horas. Si la siguiente toma es antes de 4 horas el paciente no deberá tomar la dosis olvidada y retomar el esquema de dosificación habitual.

Pacientes de edad avanzada

La información con respecto al uso de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina en este grupo etario es limitada. No existe evidencia de que los pacientes de mayor edad requieran un ajuste de dosis respecto de los pacientes adultos jóvenes (ver propiedades farmacocinéticas).

En los pacientes de edad avanzada se recomienda tener especial cuidado en los cambios asociados con la edad tales como disminución de la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de DRIVELEA® en pacientes con un clearance de creatinina < de 50 ml/min (ver propiedades farmacocinéticas)

Insuficiencia hepática

Abacavir es metabolizado principalmente en hígado. Debido a que no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa no se recomienda el uso de DRIVELEA® en este grupo de pacientes, a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child-Pugh 5-6) es necesario un monitoreo estrecho del paciente, incluyendo, si es posible, el monitoreo de los niveles plasmáticos de Abacavir.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños menores de 12 años. No se dispone de datos en este grupo etario.

Forma de administración

DRIVELEA® se administra por vía oral.
Puede ser administrado con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

DRIVELEA® se encuentra contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al Dolutegravir, Abacavir, Lamivudina o cualquiera de los excipientes incluidos en la fórmula.
- Pacientes que reciban dofetilida, debido a que la administración conjunta puede provocar aumento en la concentración plasmática de dofetilida y al riesgo de eventos serios y/o potencialmente fatales con el uso concomitante con Dolutegravir.
- La administración conjunta con medicamentos de estrecho margen terapéutico, que son sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (por sus siglas en inglés, OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Transmisión del virus del VIH

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con el 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 de acuerdo a las normativas nacionales.

Reacciones de Hipersensibilidad

Tanto Abacavir como Dolutegravir se asocian a riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) y comparten algunas características comunes como la fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican que varios órganos se encuentran afectados. Clínicamente no es posible determinar si una RHS a DRIVELEA® podría estar causada por Abacavir o Dolutegravir. Se han observado más frecuentemente reacciones de hipersensibilidad con Abacavir, algunas de las cuales han sido consideradas potencialmente mortales y, en casos raros, han sido mortales cuando no se han manejado adecuadamente.

Los pacientes que son portadores del alelo HLA-B*5701 tienen mayor riesgo de sufrir una RHS al Abacavir (aquellos pacientes que han resultado ser positivos en el test de detección del alelo HLA-B*5701). Sin embargo, se ha reportado con una frecuencia menor la RHS a Abacavir en los pacientes que no son portadores de este alelo.

Por lo tanto, se debe respetar siempre lo siguiente:

- Todos los pacientes se deben realizar una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con DRIVELEA®

Siempre se debe dejar documentado el estado HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.

- Nunca se debe iniciar el tratamiento de DRIVELEA® en pacientes portadores de HLA-B*5701, ni en pacientes no portadores de HLA-B*5701 que hayan tenido una sospecha de RHS a Abacavir con un tratamiento anterior que contuviera Abacavir.

- El tratamiento con DRIVELEA® **debe ser inmediatamente interrumpido**, incluso en la ausencia del alelo HLA-B*5701, si se sospecha de una RHS. El retraso en la supresión del tratamiento con DRIVELEA® tras la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción potencialmente mortal para el paciente. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas y la bilirrubina.

- Después de suspender el tratamiento con DRIVELEA® por una sospecha de RHS, **no se debe volver a reiniciar nunca el tratamiento con DRIVELEA® o cualquier otro medicamento que contenga Abacavir o Dolutegravir.**

- El reinicio del tratamiento con medicamentos que contienen Abacavir después de una presunta RHS a Abacavir conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia normalmente es más grave que en la presentación inicial y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte.

- Con el fin de evitar que se vuelva a administrar Abacavir y Dolutegravir, se debe indicar a los pacientes que han experimentado una RHS que eliminen los comprimidos restantes de DRIVELEA®

Descripción clínica de las RHS (Reacción de Hipersensibilidad)

La reacción de hipersensibilidad al Abacavir es un síndrome clínico multiorgánico.

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones de hipersensibilidad en <1% de los pacientes tratados con Dolutegravir y se caracterizaron por erupción cutánea, aparición de síntomas sistémicos y a veces, la disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves.

La RHS a Abacavir ha sido bien caracterizada mediante ensayos clínicos y durante el seguimiento post-comercialización. Los síntomas aparecieron generalmente dentro de las primeras seis semanas (mediana de tiempo de aparición 11 días) tras el inicio del tratamiento con Abacavir, **aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.**

Casi todas las RHS a Abacavir suelen incluir fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome. Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la RHS a Abacavir, incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, **que pueden llevar al diagnóstico erróneo de una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o gastroenteritis en lugar de una RHS.** Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran al continuar el tratamiento y **pueden resultar potencialmente mortales para el paciente.** Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración de Abacavir.

Raramente, los pacientes que han dejado de tomar Abacavir por motivos distintos a los síntomas de una RHS han experimentado también reacciones potencialmente mortales a las pocas horas de reiniciar el tratamiento con Abacavir. Cuando se reinicie el

tratamiento con Abacavir, en estos casos, se debe realizar en un entorno donde la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Peso y parámetros metabólicos

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

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DRIVELEA® en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos, por lo tanto no se recomienda la presente asociación antiviral en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado es mayor y los pacientes deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes con hepatitis B o C crónica

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto de estos medicamentos.

DRIVELEA® incluye Lamivudina, que es activo contra la hepatitis B. Abacavir y Dolutegravir carecen de dicha actividad. La monoterapia con Lamivudina no se considera generalmente un tratamiento adecuado para la hepatitis B, ya que el riesgo de que se desarrolle resistencia a la hepatitis B es alto. Por lo tanto, si DRIVELEA® se utiliza en pacientes

coinfectados por hepatitis B, generalmente es necesario un antiviral adicional. Se debe hacer referencia a las guías de tratamiento.

Si se interrumpe el tratamiento con DRIVELEA® en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada de Lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

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* (a menudo denominado PCP). 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 por hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de los parámetros bioquímicos hepáticos compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con Dolutegravir. Se recomienda vigilar los parámetros bioquímicos hepáticos en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in útero*

Los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in útero* y/o posparto a análogos de nucleósido; estos afectaron, principalmente, a pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia,

hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Rara vez se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleósido y nucleótido que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Infarto de miocardio

Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de Abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de metaanálisis de los ensayos clínicos no mostraron un exceso del riesgo. Como Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. Cuando se prescriba DRIVELEA®, se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

Osteonecrosis

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

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que DRIVELEA® 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.

Resistencia al medicamento

Dado que la dosis recomendada de Dolutegravir para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa es de 50 mg dos veces al día, no se recomienda el uso de DRIVELEA® para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Interacciones medicamentosas

La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir.

DRIVELEA® no debe ser administrado conjuntamente con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda administrar DRIVELEA® 2 horas antes de la administración del antiácido o 6 horas después de la administración de estos medicamentos.

Cuando DRIVELEA® se tome con alimentos, se pueden tomar al mismo tiempo suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio. Si se administra DRIVELEA® en ayunas, se recomienda tomar los suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio 2 horas después o 6 horas antes de la administración de DRIVELEA®.

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 fase 3a [ClCr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

No se recomienda la combinación de Lamivudina con cladribina.

DRIVELEA® no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga Dolutegravir, Abacavir, Lamivudina o emtricitabina, excepto cuando esté indicado un ajuste de la dosis de Dolutegravir debido a interacciones medicamentosas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

DRIVELEA® contiene Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina, por lo tanto cualquier interacción identificada individualmente para éstos es relevante para DRIVELEA®. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina:

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de DRIVELEA® con otros medicamentos que inhiban UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o P-gp puede, por tanto, aumentar la concentración plasmática de Dolutegravir. Los medicamentos que induzcan estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de Dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de Dolutegravir (ver Tabla 1).

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

Abacavir se metaboliza por la UGT (UGT2B7) y la alcohol deshidrogenasa; la administración concomitante con inductores (p.ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína) o inhibidores de las enzimas UGT (p.ej., ácido valproico) o con compuestos eliminados a través de la alcohol deshidrogenasa puede alterar la exposición a Abacavir.

Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de Lamivudina en la orina está mediada por el OCT2 y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Se ha demostrado que la trimetoprima (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) aumenta las concentraciones plasmáticas de Lamivudina; sin embargo, el aumento resultante no fue clínicamente significativo (ver Tabla 1). Dolutegravir es un inhibidor de OCT2 y MATE1; sin embargo, las concentraciones de Lamivudina fueron similares con o sin la administración concomitante de Dolutegravir basado en el análisis de un ensayo cruzado, que indica que Dolutegravir no tiene ningún efecto sobre la exposición *in vivo* a Lamivudina. La Lamivudina también es sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en el aclaramiento de Lamivudina, es poco probable que las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de OCT1 tengan importancia clínica.

Aunque Abacavir y Lamivudina son sustratos de BCRP y P-gp *in vitro*, dada la alta biodisponibilidad absoluta de Abacavir y Lamivudina, es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de eflujo tengan un impacto clínicamente relevante en las concentraciones de Abacavir o Lamivudina.

Efecto de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

In vivo, Dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un sustrato de CYP3A4. De acuerdo a los datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que Dolutegravir afecte a las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos que son sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp.

In vitro, Dolutegravir inhibe los transportadores renales OCT2 y MATE1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10-14% en el aclaramiento de creatitina (la fracción de secreción es dependiente de OCT2 y del transportador MATE1). *In vivo*, Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 y/o MATE1 (por ejemplo, fampridina [también conocido como dalfampridina], metformina) (ver Tabla 1).

In vitro, Dolutegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos renales de recaptación (OAT)1 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. *In vitro*, Abacavir demostró el potencial para inhibir CYP1A1 y un limitado potencial para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4. Abacavir actuó como un inhibidor de MATE1; se desconocen las consecuencias clínicas.

In vitro, Lamivudina actuó como un inhibidor de OCT1 y OCT2; se desconocen las consecuencias clínicas.

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

Tabla 1: Interacciones

Las interacciones entre Dolutegravir, Abacavir, Lamivudina y los medicamentos administrados conjuntamente 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_{max} ", la concentración al final del intervalo de dosificación " C_r "). La tabla no debe ser considerada exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración
Antirretrovirales no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa		
Etravirina(sin inhibidores de la proteasa)/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_r ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de Dolutegravir. La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. Dado que el comprimido de DRIVELEA® es una combinación a dosis fija, se

		<p>debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de Dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar DRIVELEA® mientras dure la administración conjunta de etravirina sin inhibidor de la proteasa potenciado (existe disponible una formulación diferente de Dolutegravir para este ajuste de la dosis)</p>
<p>Lopinavir+ritonavir+Etravirina /Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↔ ABC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_r ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔</p>	<p>No hace falta ajuste de dosis</p>

<p>Darunavir+ritonavir+Etravirina /Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓ ABC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_T ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔</p>	<p>No hace falta ajuste de dosis</p>
<p>Efavirenz/Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓ ABC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_T ↓ 75% Efavirenz ↔ (antecedentes de controles) (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	<p>La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. Dado que el comprimido de DRIVELEA® es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de Dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar DRIVELEA® mientras dure la administración conjunta con efavirenz (existe disponible una formulación diferente de Dolutegravir para</p>

		este ajuste de la dosis)
Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, debido a la inducción, se espera una reducción en la exposición, similar a la observada con efavirenz)	La administración conjunta con nevirapina puede disminuir la concentración plasmática de Dolutegravir debido a la inducción enzimática, pero no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina sobre la exposición a Dolutegravir es probablemente similar o menor que el de efavirenz. La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina. Dado que el comprimido de DRIVELEA® es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido

		<ul style="list-style-type: none"> • adicional de 50 mg de Dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar DRIVELEA® mientras dure la administración conjunta con nevirapina
Rilpivirina/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _r ↑ 22% Rilpivirina ↔	No hace falta ajuste de dosis
Antirretrovirales nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa		
Tenofovir/	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _r ↓ 8% Tenofovir ↔	No hace falta ajuste de dosis
Emtricitabina, didanosina, estavudina, zidovudina	No estudiadas	No se recomienda administración conjunta por riesgo de interacciones celulares.
Inhibidores de la proteasa		

<p>Atazanavir/Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↑ ABC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% C_T ↑ 180% Atazanavir ↔ (antecedentes de controles) (inhibición de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	<p>No hace falta ajuste de dosis</p>
<p>Atazanavir+ritonavir/Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↑ ABC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% C_T ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔</p>	<p>No hace falta ajuste de dosis</p>
<p>Tipranavir+ritonavir/Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓ ABC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_T ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	<p>La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con tipranavir/ritonavir. Dado que el comprimido de DRIVELEA® es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de Dolutegravir, aproximadamente 12 horas después</p>

		de tomar DRIVELEA® mientras dure la administración conjunta con tipranavir/ritonavir
Fosamprenavir+ritonavir/Dolutegravir	<ul style="list-style-type: none"> • Dolutegravir ↓ ABC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_T ↓ 49% • Fosamprenavir ↔ • Ritonavir ↔ • (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A) 	Según datos limitados de estudios no desciende la eficacia y no harían falta ajustes
Lopinavir+ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ABC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	No hace falta ajuste de dosis
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abacavir ABC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _T ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔	No hace falta ajuste de dosis

	(inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	
Otros antivirales		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _T ↑ 45% Daclatasvir ↔	No hace falta ajuste de dosis por no ser cambios relevantes clínicamente.
Antiinfecciosos		
Trimetoprima/sulfametoxazol/Abacavir Trimetoprima/sulfametoxazol/Lamivudina	No estudiada Lamivudina ABC ↑43% C _{max} ↑7% Trimetoprima: ABC ↔ Sulfametoxazol: ABC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	Si el paciente no padece insuficiencia renal, no hace falta ajuste de dosis
Antimicobacterianos		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _T ↓ 72% (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina. Dado que el comprimido de DRIVELEA® es una combinación a dosis fija, se debe

		<p>administrar un comprimido adicional de 50 mg de Dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar DRIVELEA® mientras dure la administración conjunta con rifampicina</p>
Rifabutina	<ul style="list-style-type: none"> Dolutegravir ↔ ABC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_T ↓ 30% (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A) 	No hace falta ajuste de dosis
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ ABC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_T ↓ 73%</p>	<p>La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. Dado que el comprimido de DRIVELEA® es una combinación a dosis</p>

		<p>fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de Dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar DRIVELEA® mientras dure la administración conjunta con carbamazepina</p>
<p>Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoína/Dolutegravir Oxcarbazepina/Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir Desciende</p> <ul style="list-style-type: none"> • No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina) 	<p>La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con estos inductores enzimáticos. Dado que el comprimido de DRIVELEA® es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de Dolutegravir, aproximadamente 12 horas después</p>

		de tomar DRIVELEA® mientras dure la administración conjunta con éstos.
Antihistamínicos (anti H2)		
Ranitidina	No estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No hace falta ajuste de dosis
Cimetidina	No estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No hace falta ajuste de dosis
Citotóxicos		
Cladribina/Lamivudina	No estudiada, posible pérdida de eficacia de cladribina	Se desaconseja el uso concomitante
Opioides		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir ABC igual, C_{max} -35%. Metadona disminuye (por aumento de clearance +22%)	Es probable que no se necesite un ajuste de la dosis de metadona en la mayoría de los pacientes; en ocasiones puede ser necesario volver a determinar los

		niveles de metadona.
Retinoides		
Isotretinoína	No estudiado	Datos insuficientes
Otros		
Alcohol		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudina Etanol/Abacavir	No estudiado No estudiado Abacavir: ABC ↑ 41% Etanol :ABC ↔	No hace falta ajuste de dosis
Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudina	Dosis única de 300 mg de Lamivudina en solución oral Lamivudina: ABC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de DRIVELEA® con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej., xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización

		más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.
<i>Bloqueantes de canales de potasio</i>		
Fampridina (también conocido como dalfampridina)/Dolutegravir	Fampridina ↑	La administración conjunta 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 administración conjunta. La administración concomitante de fampridina con DRIVELEA® está contraindicada
Antiarrítmicos		

Dofetilida/Dolutegravir	Dofetilida + (no estudiada por inhibición de transporte OCT2 a nivel túbulo renal)	Coadministración contraindicada por alto riesgo potencial
Antiácidos y suplementos minerales		
Antiácidos con aluminio y magnesio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Administrar el antiácido al menos dos horas después o 6 horas antes que DRIVELEA®
Suplementos de Calcio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Cuando DRIVELEA® se tome con alimentos, se pueden tomar al mismo tiempo suplementos o
Suplementos de Hierro/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio. - Si DRIVELEA® se toma en ayunas,
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	dichos suplementos se deben tomar como mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de DRIVELEA® Las reducciones declaradas en la exposición a

		Dolutegravir se observaron con la ingesta de Dolutegravir y estos suplementos en estado de ayuno. Tras la ingesta de alimentos, los cambios en la exposición tras la administración junto con suplementos de calcio o hierro se modificaron por el efecto de los alimentos, dando como resultado una exposición similar a la obtenida con Dolutegravir administrado en ayunas
Corticosteroides		
Prednisona	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _T ↑ 17%	No hace falta ajuste de dosis
Antidiabéticos		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Cuando se administra de forma	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste

	<p>concomitante con 50 mg de Dolutegravir una vez al día: Metformina ABC ↑ 79% C_{max} ↑ 66%</p> <p>Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de Dolutegravir dos veces al día: Metformina ABC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%</p>	<p>de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante 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>
<p>Medicamentos herbáceos</p>		
<p>Hipérico (hierba de San Juan)/Dolutegravir</p>	<p>Probable disminución de Dolutegravir por inducción de enzimas hepáticas similar a</p>	<p>La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se</p>

	interacción con carbamazepina.	administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. Dado que el comprimido de DRIVELEA® es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de Dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar DRIVELEA® mientras dure la administración conjunta con la hierba de San Juan
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol+Norgestramina/Dolutegravir	Efecto de Dolutegravir: EE ↔ ABC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Efecto de Dolutegravir: NGMN ↔ ABC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% No se observan	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona

	interacciones significativas	No hace falta ajuste de dosis
Antihipertensivos		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ In vitro, Abacavir inhibe CYP1A1. La administración conjunta de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes con VIH que recibieron la triple combinación produjo un incremento del ABC (0-∞) de riociguat de aproximadamente tres veces, en comparación con el ABC(0-∞) histórico de riociguat notificado en sujetos sanos	Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat. Consulte la información de prescripción de riociguat para las recomendaciones de dosificación

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

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

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

Embarazo

La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia realizado en Botswana, 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 contienen 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 caso 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 DRIVELEA®, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con DRIVELEA® 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 del Registro de Embarazos con Antirretrovirales no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes en más de 600 mujeres expuestas a Dolutegravir durante el embarazo, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural.

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

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

En cuanto a Lamivudina, una gran cantidad de datos (más de 5.200 casos de uso durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa. Una cantidad moderada de datos (más de 1.200 casos de uso durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa para Abacavir.

Abacavir y Lamivudina pueden inhibir la replicación del ADN celular y Abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Disfunción mitocondrial

Los análogos de nucleósido y nucleótido han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in útero* y/o posparto a análogos de nucleósido (

Lactancia

Mujeres en período de lactancia: No se recomienda lactar debido a la posibilidad de transmisión del VIH.

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

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Abacavir también se excreta en la leche humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de Lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de Abacavir y Lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Fertilidad

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR VEHÍCULOS Y MAQUINARIAS

Se ha notificado mareo durante el tratamiento con Dolutegravir. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de la presente combinación fija de antirretrovirales.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia consideradas posiblemente o probablemente relacionados con Dolutegravir y Abacavir/Lamivudina fueron náuseas (12%), insomnio (7%), mareo (6%) y cefalea (6%).

Muchas de las reacciones adversas enumeradas en la tabla siguiente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) ocurren frecuentemente en pacientes con hipersensibilidad a Abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas se debe evaluar cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad. Muy raramente se han comunicado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los cuales la hipersensibilidad a Abacavir no puede descartarse. En estos casos se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan Abacavir.

La reacción adversa más grave, vista en pacientes individuales, posiblemente relacionado con el tratamiento con Dolutegravir y Abacavir/Lamivudina, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción cutánea y efectos hepáticos graves.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente ligadas al tratamiento con los componentes de DRIVELEA® de un ensayo clínico y de la experiencia poscomercialización se enumeran en la Tabla 2 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: Tabla resumen de las reacciones adversas asociadas con la combinación de Dolutegravir + Abacavir/Lamivudina en un análisis de datos agrupados de ensayos clínicos (de Fase IIb a Fase IIIb) o de la experiencia poscomercialización; y reacciones adversas ligadas al tratamiento con Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización, cuando se utiliza con otros antirretrovirales.

Reacción adversa	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Poco frecuentes:	neutropenia [®] , anemia [®] , trombocitopenia [®]
Muy raras:	aplasia eritrocitaria pura [®]
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
Frecuentes:	hipersensibilidad
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Frecuentes:	anorexia [®]
Poco frecuentes:	hipertrigliceridemia, hiperglucemia
Muy raras:	acidosis láctica [®]
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Muy frecuentes:	insomnio
Frecuentes:	sueños anormales, depresión, ansiedad [®] , pesadillas, trastorno del sueño
Poco frecuentes:	ideas o intentos de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes:	cefalea
Frecuentes:	mareo, somnolencia, letargo [®]
Muy raras:	neuropatía periférica [®] , parestesia [®]
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	
Frecuentes:	tos [®] , síntomas nasales [®]
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes:	náuseas, diarrea
Frecuentes:	vómitos, flatulencia, dolor abdominal, dolor abdominal alto, distensión abdominal, molestia abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia
Raras:	pancreatitis [®]
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	
Frecuentes:	aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
Poco frecuentes:	hepatitis
Raras:	fallo hepático agudo [®] , incremento de bilirrubina [®]
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes:	erupción, prurito, alopecia [®]
Muy raras:	eritema multiforme [®] , síndrome de Stevens-Johnson [®] , necrólisis epidérmica tóxica [®]
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	

Frecuentes:	artralgia [®] , alteraciones musculares [®] (incluido mialgia [®])
Raras:	rabdomiolisis [®]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuentes:	fatiga
Frecuentes:	Astenia, fiebre [®] , malestar general [®]
Exploraciones complementarias:	
Frecuentes:	aumentos de CPK
Raras:	aumentos de amilasa [®]

- 1 Esta reacción adversa fue identificada en ensayos clínicos o experiencia poscomercialización de Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina cuando se utiliza con otros antirretrovirales o de la experiencia poscomercialización de la triple combinación a dosis fija de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina.
- 2 En combinación con aumento de transaminasas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

Tanto Abacavir como Dolutegravir están asociados con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS), que fueron observadas más frecuentemente con Abacavir. La reacción de hipersensibilidad observada para cada uno de estos fármacos (descritos a continuación) comparte algunas características comunes como fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican la implicación multiorgánica. El tiempo notificado hasta su aparición fue normalmente 10-14 días tanto para reacciones asociadas a Abacavir como a Dolutegravir, aunque las reacciones a Abacavir pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Si no se puede descartar una RHS con argumentos clínicos, el tratamiento con DRIVELEA[®] debe ser detenido inmediatamente y nunca debe reiniciarse el tratamiento con DRIVELEA[®] o cualquier otro medicamento que contenga Abacavir o Dolutegravir.

Hipersensibilidad a Dolutegravir

Los síntomas incluyen erupción, síntomas inespecíficos y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves.

Hipersensibilidad a Abacavir

A continuación se enumeran los signos y síntomas de esta RHS. Estos han sido identificados de los ensayos clínicos o bien del seguimiento poscomercialización. Los

reportados en al menos el 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad aparecen resaltados en negrita.

Casi todos los pacientes que desarrollen las reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o erupción cutánea (generalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, no obstante han tenido lugar reacciones de hipersensibilidad sin erupción o fiebre. Otros síntomas principales incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o síntomas inespecíficos como letargo y malestar general.

Cutáneos: erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)

Tracto gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales

Tracto respiratorio: Disnea, tos, dolor de garganta, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, fallo respiratorio

Otros: Fiebre, letargo, malestar general, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia

Neurológicos/Psiquiátricos: Cefalea, parestesia

Hematológicos: Linfopenia

Hepáticos/Pancreáticos: Pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, fallo hepático

Musculoesqueléticos: Mialgia, raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada

Urológicos: Creatinina elevada, fallo renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran si se continúa con el tratamiento; pueden resultar potencialmente mortales y en raras ocasiones, han sido mortales.

El reinicio del tratamiento con Abacavir después de una RHS conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia de la RHS normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y desenlace de muerte. Reacciones similares también se han desarrollado con poca frecuencia en personas que reinician el tratamiento con Abacavir, pero sólo tuvieron uno de los síntomas de hipersensibilidad (ver arriba) antes de dejar de tomar Abacavir; y en muy raras ocasiones se han visto también en los pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas anteriores de una RHS (es decir, pacientes que anteriormente fueron considerados como tolerantes a Abacavir).

Peso y parámetros metabólicos

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

Osteonecrosis

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

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el 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.

Alteración de pruebas analíticas /laboratorio

Durante la primera semana de tratamiento con Dolutegravir se produjeron aumentos en la creatinina sérica y se mantuvieron estables a lo largo de 96 semanas. En el ensayo SINGLE se observó un cambio medio desde el momento inicial de 12,6 $\mu\text{mol/l}$ después de 96 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

También se han notificado aumentos asintomáticos de creatinfosfoquinasa (CPK) principalmente en asociación con el ejercicio durante el tratamiento con Dolutegravir.

Coinfección por Hepatitis B o C

En ensayos Fase III con Dolutegravir se permitió incluir pacientes coinfectados por 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 por 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.

Población pediátrica

No existen datos de ensayos clínicos sobre los efectos de DRIVELEA® en la población pediátrica. Los componentes individuales se han investigado en adolescentes (de 12 a 17 años).

En base a los datos limitados disponibles con el monofármaco de Dolutegravir utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adolescentes (de 12 a 17 años), no hubo tipos adicionales de reacciones adversas más allá de los observados en la población adulta.

Las preparaciones monofármaco de Abacavir y Lamivudina han sido investigadas por separado y como un nucleósido dual de base, en tratamiento antirretroviral combinado para tratar tanto pacientes pediátricos infectados por el VIH no tratados previamente con antirretrovirales, como a los previamente tratados (los datos disponibles sobre el uso de Abacavir y Lamivudina en bebés menores de tres meses son limitados). No se han observado otros tipos adicionales de reacciones adversas más allá de las caracterizadas para la población adulta.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532

SOBREDOSIFICACIÓN

Luego de una sobredosis aguda con Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina, no se identificaron signos y síntomas específicos, parte de los mencionados en 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 existe ningún tratamiento específico para la sobredosis de DRIVELEA®. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Debido que Lamivudina es dializable, se podría utilizar hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no se ha estudiado. Se desconoce si Abacavir puede ser eliminado por diálisis peritoneal o hemodiálisis. Como

Dolutegravir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine 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 PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247

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

- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

Conservar en el embalaje original bien cerrado, al resguardo de la humedad.

Mantener el frasco herméticamente cerrado, no tirar la cápsula deshumidificadora.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

No utilizar este medicamento si está vencida la fecha. Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández- Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532
|elea.com

Elaborado en

Fecha de última revisión: .../.....



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 50 de 50

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

DRIVELEA

DOLUTEGRAVIR 50 mg

ABACAVIR 600 mg

LAMIVUDINA 300 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

Lote:

Vencimiento:



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



TORRES Veronica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

12 de octubre de 2021

DISPOSICIÓN N° 7587

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

CERTIFICADO N° 59555

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000415-18-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ABACAVIR 600 mg COMO ABACAVIR SULFATO 702 mg - LAMIVUDINA 300 mg -
DOLUTEGRAVIR 50 mg COMO DOLUTEGRAVIR SODICO 52,6 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

667913



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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
(C1070AA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 12 DE OCTUBRE DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 7587

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59555**

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 ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DRIVELEA

Nombre Genérico (IFA/s): ABACAVIR - LAMIVUDINA - DOLUTEGRAVIR

Concentración: 600 mg - 300 mg - 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)
--

ABACAVIR 600 mg COMO ABACAVIR SULFATO 702 mg - LAMIVUDINA 300 mg - DOLUTEGRAVIR 50 mg COMO DOLUTEGRAVIR SODICO 52,6 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 265 mg NÚCLEO 1 POLIVINILPIRROLIDONA K 30 57 mg NÚCLEO 1 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 136 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 42 mg NÚCLEO 1 MANITOL CSP 1700 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 26,78 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 13,9 mg CUBIERTA 1 TALCO 10,17 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 16,95 mg CUBIERTA 1 COLORANTE ROJO ALLURA FD&C N° 40 (CI 16035) 0,09 mg CUBIERTA 1 COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,11 mg CUBIERTA 1
--

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL BIEN CERRADO, AL RESGUARDO DE LA HUMEDAD.

MANTENER EL FRASCO HERMÉTICAMENTE CERRADO. NO TIRAR EL DESECADOR.

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. LA

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

FECHA DE VENCIMIENTO SE ENCUENTRA EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL FRASCO. LA FECHA DE VENCIMIENTO ES EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA.

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: J05AR13

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico.
Antivirales combinados para el tratamiento de infecciones por VIH

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DRIVELEA® se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y que pesen al menos 40 kg. Limitaciones de uso En todos los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), independientemente de su origen racial se les debe realizar una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar un tratamiento con medicamentos que contengan Abacavir. No se debe emplear Abacavir en los pacientes que sean portadores del alelo HLA-B*5701.

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 ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV. GRAL. LEMOS N°2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV. GRAL LEMOS N°2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV. GRAL LEMOS N°2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000415-18-7



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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