



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-96076942-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-96076942-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRI ZEVUVIR / EMTRICITABINA - DOLUTEGRAVIR - TENOFOVIR ALAFENAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EMTRICITABINA 200 mg, DOLUTEGRAVIR (como dolutegravir sodico 52,6 mg) 50 mg, TENOFOVIR ALAFENAMIDA (como tenofovir alafenamida monofumarato 31,1 mg) 25 mg; aprobada por Certificado N° 59614.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRI ZEVUVIR / EMTRICITABINA - DOLUTEGRAVIR - TENOFOVIR ALAFENAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EMTRICITABINA 200 mg, DOLUTEGRAVIR (como dolutegravir sodico 52,6 mg) 50 mg, TENOFOVIR ALAFENAMIDA (como tenofovir alafenamida monofumarato 31,1 mg) 25 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2023-111251168-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-111250674-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-111250939-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59614, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2023-96076942-APN-DGA#ANMAT

Js

rp

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.10.02 20:02:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.02 20:02:48 -03:00

TRI-ZEVUVIR®

PROYECTO DE ROTULO – ENVASE SECUNDARIO

TRI-ZEVUVIR®

**EMTRICITABINA 200 mg
TENOFIVIR ALAFENAMIDA (COMO MONOFUMARATO) 25 mg
DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SODICO) 50 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina	200,00 mg
Tenofovir Alafenamida (Como Monofumarato)	25,00 mg*
Dolutegravir (Como Dolutegravir Sódico)	50,00 mg**
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina 102	134,00 mg
Povidona PVP K30	35,00 mg
Almidón glicolato sódico	15,00 mg
Almidón de maíz	20,00 mg
Celulosa microcristalina 112	122,90 mg
Croscaramelosa sódica	32,00 mg
Estearil fumarato de sodio	12,00 mg
Hipromelosa 2910/5	6,50 mg
Polietilenglicol 8000	1,80 mg
Talco	8,00 mg
Dióxido de titanio	0,40 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,22 mg
Óxido de hierro amarillo	0,08 mg

*25,00 mg de Tenofovir alafenamida (como monofumarato) equivalente a 31,1 mg de Tenofovir alafenamida monofumarato.

** 50,00 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) equivalente a 52,6 mg de Dolutegravir sódico.

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 30 comprimido recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente menor a 30°C.

“ADVERTENCIA DE USO” Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

CERTIFICADO N° 59.614

Elaborado y acondicionado en:

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

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-96076942 ROT SEC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.20 14:39:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.20 14:39:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

TRI-ZEVUVIR®

EMTRICITABINA 200 mg
TENOFVIR ALAFENAMIDA (COMO MONOFUMARATO) 25 mg
DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SÓDICO) 50 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina	200,00 mg
Tenofovir Alafenamida (Como Monofumarato)	25,00 mg*
Dolutegravir (Como Dolutegravir Sódico)	50,00 mg**
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina 102	134,00 mg
Povidona PVP K30	35,00 mg
Almidón glicolato sódico	15,00 mg
Almidón de maíz	20,00 mg
Celulosa microcristalina 112	122,90 mg
Croscarmelosa sódica	32,00 mg
Estearil fumarato de sodio	12,00 mg
Hipromelosa 2910/5	6,50 mg
Polietilenglicol 8000	1,80 mg
Talco	8,00 mg
Dióxido de titanio	0,40 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,22 mg
Óxido de hierro amarillo	0,08 mg

*25,00 mg de Tenofovir alafenamida (como monofumarato) equivalente a 31,1 mg de Tenofovir alafenamida monofumarato.

** 50,00 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) equivalente a 52,6 mg de Dolutegravir sódico.

ACCION TERAPEUTICA

Combinación de fármacos antivirales para el tratamiento de la infección por VIH. TRI-ZEVUVIR® contiene Emtricitabina, Tenofovir alafenamida monofumarato y Dolutegravir.

Emtricitabina y Tenofovir alafenamida monofumarato pertenecen al grupo de inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos; Dolutegravir pertenece al grupo de los Inhibidores de la integrasa.

Código ATC: J05AR

INDICACIONES

TRI-ZEVUVIR® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa reversa (TR) del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleótidos (ITIAN) y un profármaco fosfonoamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la cathepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxil fumarato a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) o las células diana del VIH incluyendo los linfocitos y los macrófagos. Tenofovir intracelular es fosforilado a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TR del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

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

Actividad antiviral in vitro

Emtricitabina y tenofovir alafenamida demostraron actividad antiviral sinérgica en los cultivos celulares. No se observó antagonismo con emtricitabina o tenofovir alafenamida cuando se combinaron con otros fármacos antirretrovirales.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en PBMCs. Los valores de la concentración efectiva al 50% (CE₅₀) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE₅₀ de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE₅₀ de 0,007 a 1,5 µM).

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislados clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMCs, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4⁺. Los valores de la CE₅₀ de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE₅₀ de 0,10 a 12,0 nM) y mostró actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE₅₀ de 0,91 a 2,63 nM).

Dolutegravir demostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje con valores medios de CE₅₀ de 0,5 nM (0,21 ng/ml) a 2,1 nM (0,85 ng/ml) en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y en células MT-4. En un ensayo de susceptibilidad de la integrasa viral usando la región que codifica la integrasa a partir de aislamientos clínicos, dolutegravir demostró actividad antiviral contra 13 aislamientos clínicamente diversos de subtipos B con una CE₅₀ media de 0,52 nM. Dolutegravir demostró actividad antiviral en cultivos celulares contra un panel de aislamientos clínicos de VIH-1 (3 en cada grupo de subtipos M: A, B, C, D, E, F y G y 3 en el grupo O) con valores de CE₅₀ entre 0,02 nM y 2,14 nM para el VIH-1. Los valores de CE₅₀ de dolutegravir contra 3 aislamientos clínicos de VIH-2 en ensayos con PBMC variaron entre 0,09 nM y 0,61 nM.

La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagonista al combinarse con el INSTI, (por sus siglas en inglés, inhibidor de transferencia de cadena de la integrasa) raltegravir, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI) efavirenz ó nevirapina; los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI) abacavir ó estavudina; los Inhibidores de proteasa

(PI) amprenavir ó lopinavir; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc ó el inhibidor de fusión enfuvirtida. La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagonista al combinarse con el inhibidor de la transcriptasa reversa del VHB adefovir ó con el antiviral ribavirina.

Resistencia

La sensibilidad reducida a emtricitabina se asocia con mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1.

Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida expresan una mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TI del VIH-1.

Se seleccionaron virus resistentes a dolutegravir en cultivos celulares de diferentes cepas y subtipos de VIH-1 de tipo salvaje. En diferentes pasajes surgieron sustituciones aminoacídicas E92Q, G118R, S153F ó Y, G193E y R263K, que confirieron una menor susceptibilidad de hasta 4 veces a dolutegravir. El pasaje de virus mutantes que contenían sustituciones en Q148R ó Q148H seleccionó sustituciones adicionales de la integrasa, confiriendo una menor susceptibilidad a dolutegravir (incremento de 13 a 46 veces). Las sustituciones adicionales de la integrasa incluyeron a T97A, E13BK, G140S y M154I. Se seleccionó el pasaje de virus mutantes que contenían G140S y Q148H para L74M, E92Q y N155H.

Resistencia in vitro

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia in vitro. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F, resultando en un cambio en sensibilidad (FC = Fold Change) máximo de 4 veces (rango 2-4). Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron mutaciones E92Q (FC 3) y G193E (también FC 3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para dolutegravir). En otros experimentos de selección utilizando aislados clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislados (después de 20 semanas y en adelante). En aislados del subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos aislados. Durante el desarrollo clínico, la mutación R263K se notificó en dos pacientes pretratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir in vitro. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (FC 10), pero no fue detectada en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa Fase III. Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no

afectan la sensibilidad in vitro de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas a inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece inalterada (FC 10. No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (FC vs virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor predictor de respuesta. Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron setecientos cinco aislados con mutaciones de resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. Dolutegravir tiene un FC menor o igual a 10 frente al 94% de los 705 aislados clínicos.

Resistencia in vivo

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INTIs en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI (seguimiento de 48-96 semanas). En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + lamivudina en estudios clínicos hasta la semana 144, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI. En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa, se observaron sustituciones al inhibidor de la integrasa en algunos 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 sujetos, la mitad tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un FC máximo de 0,92, y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con inhibidores de la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada in vitro (ver arriba). En presencia de resistencia de clase a los inhibidores de la integrasa se seleccionaron las siguientes mutaciones en pacientes con fracaso virológico definido por protocolo (FVDP) a la semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de dolutegravir dos veces al día + tratamiento de base optimizado): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), 17 S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1). La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo normalmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Otros pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74I (n=1), N155H (n=2). El ensayo VIKING-4 estudió dolutegravir (más el tratamiento de base optimizado) en sujetos con resistencia genotípica primaria a los INTIs en el cribado. Las mutaciones emergentes al tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en el ensayo clínico.

Pacientes que no han recibido tratamiento previo

En un análisis combinado de pacientes que no habían recibido tratamiento previo antirretroviral tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija, se realizó un genotipado en los aislados del VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN del VIH-1 > 400 copias/ml en el momento del fracaso virológico confirmado, en la semana 144 o en el momento en el que se interrumpió de forma temprana la medicación del estudio. Hasta la semana 144, el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a resistencia primarias a emtricitabina, tenofovir alafenamida o elvitegravir fue observado en aislados del VIH-1 12 de 22 pacientes con datos genotípicos evaluables de aislados emparejados de fracaso del tratamiento basales y de E/C/F/TAF en comparación con 12 de 20 aislados de fracaso del tratamiento de los pacientes del grupo de E/C/F/TDF. En el grupo tratado con E/C/F/TAF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I y K65R en la TR y T66T/A/I/V, E92Q, Q148Q/R y N155H en la integrasa. De los aislados del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencias en el grupo tratado con E/C/F/TDF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I, K65R/N y L210W en la TI y E92Q/V y Q148R, y N155H/S en la integrasa. La mayoría de los aislados del VIH-1 de los pacientes de ambos grupos de tratamiento que desarrollaron mutaciones de resistencia a elvitegravir en la integrasa también desarrollaron mutaciones de resistencia a emtricitabina en la TI.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

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

En un estudio clínico en pacientes coinfectados por el VIH virológicamente suprimidos y hepatitis B crónica, tratados durante 48 semanas con emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF), 2 pacientes cumplieron las condiciones para un análisis de resistencia. En estos 2 pacientes, no se identificaron sustituciones de aminoácidos en el VIH-1 o en el VHB asociadas a resistencia a alguno de los componentes de E/C/F/TAF.

Resistencia cruzada en pacientes infectados por el VIH-1, que no habían recibido tratamiento previo o están suprimidos virológicamente

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

Las mutaciones K65R y K70E redundan en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina.

El VIH-1 resistente a multinucleósidos con una mutación de inserción doble T69S o con un complejo de mutación Q151M incluyendo K65R mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida.

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

Se ha reportado la sustitución de resistencia a INSTI derivada del tratamiento más frecuente fue la T97A. Otras sustituciones de resistencia a INSTI derivadas frecuentemente incluyeron L74 M, I o V, E138K ó A, G140S, Q148H/R ó K; M154I ó N155H. En los aislamientos de 1 a 3 pacientes aparecieron sustituciones E92Q, Y143R ó C/H, S147G, V151A y E157E/Q en cada uno. En los aislamientos con sustituciones de resistencia a INSTI derivadas al momento del fracaso, la mediana del cambio de dolutegravir en veces, desde la referencia fue de 61 veces (rango: 0,75 a 209). También apareció resistencia a uno ó más fármacos de base en el régimen con dolutegravir dos veces al día.

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

Se evaluó la susceptibilidad de dolutegravir contra virus del VIH-1 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI (con sustituciones únicas y con 2 ó más sustituciones) y virus del VIH-2 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI. Las sustituciones únicas de resistencia a INSTI T66K, I151L y S153Y confirieron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (rango: 2,3 veces a 3,6 veces de la referencia). Las combinaciones de sustituciones múltiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ó K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 y las sustituciones en E138/G140/Q148 mostraron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (rango: 2,5 veces a 21 veces de la referencia). En las mutantes del VIH-2, las combinaciones de sustituciones A153G/N155H/S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D confirieron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 4 veces y las E92Q/N155H y G140S/Q148R mostraron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 8,5 veces a 17 veces, respectivamente.

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

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

Efectos en el electrocardiograma

En un estudio exhaustivo de QT/QTc en sujetos sanos, a una dosis recomendada de tenofovir alafenamida o a una dosis de aproximadamente 5 veces la dosis recomendada, no afectó el intervalo QT/QTc y no prolongó el intervalo PR.

Se desconoce el efecto de la emtricitabina o la combinación emtricitabina/tenofovir alafenamida en el intervalo QT.

No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis aproximadamente tres veces superiores a la dosis clínica. De la evidencia obtenida hasta la fecha dolutegravir no prolonga el intervalo QTc en las 24 horas posdosis.

FARMACOCINETICA

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad de farmacocinética (PK) de dolutegravir es de baja a moderada. En ensayos Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CVb%) para el AUC y la C_{max} osciló entre ~20 y 40% y para la C_T desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la PK de dolutegravir fue mayor 26 en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto ($CV_w\%$) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Absorción

Emtricitabina

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de emtricitabina a 20 sujetos infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en estado estacionario de emtricitabina (media \pm DE) fueron de $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (AUC) fue de $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la dosis fue igual o mayor que la media del valor IC90 *in vitro* para la actividad anti-VIH-1.

Dolutegravir

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

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

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

La asociación Emtricitabina/Tenofovir alafenamida/ Dolutegravir no ha sido evaluada en presencia de alimentos.

La exposición sistémica a emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina fue administrada con alimentos.

Después de la administración de alimentos a sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente 1 hora después de la dosis para tenofovir alafenamida administrado como emtricitabina/tenofovir alafenamida (25 mg) o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (10 mg). Las medias de la $C_{máx}$ y la AUC última (media \pm DE) después de una dosis única de 25 mg de tenofovir alafenamida administrada en Emtricitabina- Tenofovir alafenamida con alimentos fueron de $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ y de $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. Las medias de la $C_{máx}$ y la AUC última después de una dosis única de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado en E/C/F/TAF fueron de $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ y de $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente.

Con respecto a las condiciones de ayuno, la administración de tenofovir alafenamida con una comida de alto contenido graso (~800 kcal, 50% de grasa) dio lugar a una disminución de la $C_{máx}$ de tenofovir alafenamida (15-37%) y a un aumento del AUC última (17-77%).

Dolutegravir puede tomarse con ó sin los alimentos. Los alimentos aumentaron el grado de absorción y disminuyeron la tasa de absorción de Dolutegravir. Los alimentos con contenido graso bajo, moderado ó alto aumentaron el AUC $_{(0-\infty)}$ de dolutegravir un 33%, 41% y 66%, aumentaron la C_{max} 46%, 52% y 67% y prolongaron la T_{max} hasta 3, 4 y 5 horas con respecto a las 2 horas en condiciones de ayuno, respectivamente. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar dolutegravir con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Distribución

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue $< 4\%$ y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 $\mu\text{g/ml}$. A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas es $< 0,7\%$ y fue independiente de la concentración en el rango de 0,01 a 25 $\mu\text{g/ml}$. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los ensayos clínicos fue de aproximadamente el 80%.

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

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.

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

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

Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. Tras la administración de [14 C]-emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (aproximadamente el 86%) y las heces (aproximadamente el 14%). El 13% de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (~ el 4% de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo $> 80\%$ de una dosis oral. Los ensayos *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las CMSP (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los ensayos clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat) dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces

superiores en las CMSPs y menos del 90% de la concentración de tenofovir en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat).

In vitro, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el conocido inductor moderado de CYP3A efavirenz, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radiactividad [¹⁴C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el periodo restante.

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través del UGT1A1 con cierta contribución del CYP3A. Luego de una dosis oral única de [¹⁴C] dolutegravir, el 53% de la dosis oral total se excreta intacta en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino. El 31% de la dosis oral total se excreta en la orina representado por un éter de glucorónido de dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total) y su producto hidrolítico de N-dealquilación (3,6% de la dosis total).

Eliminación

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86%) y en las heces (aproximadamente 14%). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, con <1% de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa.

La eliminación renal de Dolutegravir intacto fue baja (<1% de la dosis). Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y una depuración aparente (CUF) de 1,0 l/h.

Poblaciones especiales

Edad avanzada, sexo y raza

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la edad, el sexo o la raza para emtricitabina, tenofovir alafenamida o dolutegravir.

Población pediátrica

No se han realizado estudios sobre población pediátrica con los comprimidos de dosis fija combinada que contienen emtricitabina, tenofovir alafenamida y dolutegravir.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los individuos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado > 15 pero < 30 ml/min) en los ensayos de tenofovir alafenamida. No existen datos farmacocinéticos sobre tenofovir alafenamida en pacientes con un ClCr estimado < 15 ml/min. La exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) (33,7 µg·h/ml) que en sujetos con función renal normal (11,8 µg·h/ml). No se ha establecido la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min).

En un estudio clínico, la exposición a emtricitabina y tenofovir en pacientes con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) fue significativamente mayor que en pacientes con función renal normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica, en comparación con los sujetos con función renal normal. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija.

No se dispone de datos farmacocinéticos de emtricitabina ni de tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que no reciben hemodiálisis crónica. No se ha establecido la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en estos pacientes.

La depuración renal es una vía menor de eliminación de dolutegravir. En un estudio que comparó pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 ml/min) con controles sanos equivalentes, el AUC, C_{máx} y C₂₄ de dolutegravir disminuyeron un 40%, 23% y 43%, respectivamente, en comparación con los de los pacientes sanos equivalentes. Se desconoce la causa de esta disminución. El análisis farmacocinético poblacional usando los datos de dos estudios clínicos

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.

No se observaron cambios de interés clínico en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son más bajas que las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se corrigen por la unión a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unido a proteínas (libre) son similares en pacientes con insuficiencia hepática grave y en sujetos con función hepática normal.

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

Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en los pacientes con infección concomitante por el VHB y/o el VHC.

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de la

coinfección por VHC sobre la farmacocinética de dolutegravir. Hubo escasos datos sobre la coinfección por VHB.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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

Forma de administración

TRI-ZEVUVIR® se debe tomar 1 comprimido recubierto por vía oral, una vez al día con o sin alimentos. El comprimido recubierto no se debe masticar, machacar ni partir.

Si el paciente omite una dosis de TRI-ZEVUVIR® en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar TRI-ZEVUVIR® lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración.

Si un paciente omite una dosis de TRI-ZEVUVIR® por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar TRI-ZEVUVIR®, debe tomar otro comprimido.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes de edad avanzada.

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

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en adultos con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 ml/min. Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe iniciar en pacientes con un ClCr estimado < 30 ml/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en esta población.

El tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar en pacientes con ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no reciben hemodiálisis

crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de emtricitabina/tenofovir alafenamida en estas poblaciones. No se dispone de datos que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis en menores de 18 años con nefropatía terminal.

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

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a dolutegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida o a alguno de los excipientes.

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

Medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (por sus siglas en inglés, OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina).

ADVERTENCIAS

General

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

Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés

La decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. La medida en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

Emtricitabina/tenofovir alafenamida

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta 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 de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la

hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Dolutegravir

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*.

Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C.

Se debe prestar especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B.

Infecciones oportunistas

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

Exacerbación aguda grave de hepatitis B en personas con infección con VHB

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Se deberán hacer un control de hepatitis B, todos los pacientes antes o al inicio del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB).

La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Si corresponde puede estar justificado el tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en individuos con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación posterior al tratamiento de la hepatitis puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática. A los individuos no infectados con VHB se les debe ofrecer la vacunación.

Hepatotoxicidad

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Dolutegravir

Se informaron eventos adversos hepáticos en pacientes que recibieron un régimen que contenía dolutegravir. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasas con el uso de dolutegravir.

Se han notificado casos de toxicidad hepática, incluso valores séricos hepáticos elevados, hepatitis e insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben dolutegravir sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables.

Se ha informado lesión hepática inducida por fármacos (abacavir, dolutegravir y lamivudina) que condujeron a un trasplante de hígado. Se recomienda monitorear la hepatotoxicidad.

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.

Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Los análogos de nucleósidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina.

Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleósidos, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

Terapia triple con nucleósidos

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si emtricitabina/tenofovir alafenamida se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Osteonecrosis

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARV, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Dolutegravir

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

Nefrotoxicidad

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Se han notificado casos de insuficiencia renal durante la poscomercialización, incluyendo fallo renal agudo y tubulopatía renal proximal, con productos que contienen tenofovir alafenamida. No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con emtricitabina- tenofovir alafenamida, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con emtricitabina-tenofovir alafenamida en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

Insuficiencia renal

Emtricitabina/tenofovir alafenamida

Se han informado casos de insuficiencia renal, posteriores a la comercialización, con productos que contiene tenofovir alafenamida, incluido la insuficiencia renal aguda, tubulopatía renal (PRT) y síndrome de Fanconi; mientras que la mayoría de estos casos se caracterizaron por posibles factores de confusión que pueden haber contribuido a los eventos renales notificados, también es posible que estos factores hayan predisuesto a los pacientes a las reacciones adversas relacionadas con tenofovir. Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se recomienda en personas con aclaramiento de creatinina estimado de 15 a < de 30 ml/min, o en personas con aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 15 ml/min que no están recibiendo hemodiálisis.

Individuos que toman prodrogas de tenofovir que tienen insuficiencia renal y aquellos que toman agentes nefrotóxicos, incluidos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, están en mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas relacionadas con el riñón.

Antes o al iniciar y durante el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida realizar un estudio clínicamente apropiado, evaluar la creatinina sérica, clearance de creatinina estimado, glucosa en orina y proteínas en orina en todos los individuos. En individuos con enfermedad renal crónica, también evaluar el fósforo sérico. Suspender emtricitabina/tenofovir alafenamida en individuos que desarrollan disminuciones clínicamente significativas en la función renal o evidencia del síndrome de Fanconi.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, emtricitabina- tenofovir alafenamida se debe evitar, pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de emtricitabina- tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en un comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Emtricitabina/tenofovir alafenamida

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, han sido reportados con el uso de análogos de nucleósidos, incluyendo emtricitabina, un componente de TRI-ZEVUVIR, y tenofovir DF, otra prodroga de tenofovir, solo o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida debe ser suspendido en cualquier individuo que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivo de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de marcadas elevaciones de transaminasas).

Dolutegravir

Dolutegravir aumenta 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 estado

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

Interacciones medicamentosas

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con ciertos anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Dolutegravir

In vitro, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil ($CI_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores. *In vitro*, dolutegravir no fue un sustrato humano de OATP 1B1, OATP 1B3 o OCT1.

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

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

PRECAUCIONES

Lactosa

Los comprimidos de Tri-Zevuvir® contienen lactosa, por lo que pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Toxicidad Embriofetal

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

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

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

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

Dolutegravir puede ser considerado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para la mujer embarazada y para el feto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de emtricitabina, Tenofovir alafenamida y dolutegravir

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida (TAF) es un sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Los medicamentos que afectan fuertemente la actividad de P-gp y BCRP (p.ej. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) pueden conducir a cambios en la absorción de TAF. Los medicamentos que inducen la actividad de la gp-P se espera que disminuyan la absorción de TAF, lo que resulta en una disminución de la concentración de TAF en el plasma, que puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida y al desarrollo de resistencia. La coadministración de emtricitabina/tenofovir alafenamida con otros medicamentos que inhiben la P-gp y la BCRP pueden aumentar la absorción y la concentración de TAF en el plasma. A partir de los datos procedentes de un estudio *in vitro*, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir *in vivo*.

TAF no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT1A1. TAF es un inhibidor débil de CYP3A *in vitro*. TAF no es un inhibidor o inductor de CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Dolutegravir

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

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

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

In vitro Dolutegravir no fue sustrato de OATP1B1 ó OAT1B3.

Otras interacciones

Efecto de emtricitabina, Tenofovir alafenamida y dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

Las interacciones entre los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en ensayos realizados con los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Dolutegravir

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

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

In vitro, dolutegravir no inhibió ($Cl_{50} > 50\mu\text{M}$) los siguientes: CYP 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1, UGTB7, glucoproteína P (P-gp), proteína de resistencia al cáncer mamario (BCRP), bomba exportadora de sales biliares (BSEP) polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1 y proteína de resistencia multimedicamentosa (MRP)2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 ni al CYP3A4. Basado en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas ó transportadores.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Las interacciones entre los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con emtricitabina/tenofovir alafenamida o con los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida en forma de fármacos 36 individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Tabla 1 - Interacciones entre los componentes individuales de emtricitabina/tenofovir alafenamida y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efecto sobre la concentración de medicamentos Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTIINFECIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol Itraconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes emtricitabina/Tenofovir alafenamida Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día
Fluconazol Isavuconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes emtricitabina/Tenofovir alafenamida. La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida	La dosis de emtricitabina/Tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante
Antimicobacterianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina, rifabutina y rifapentina, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y rifabutina, rifampicina o rifapentina.

Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
<p>Ledipasvir (90 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)³</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% Cmax: ↑ 65% Cmin: ↑ 93%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% Cmax: ↑ 29%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 66%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante</p>
<p>Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)³</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% Cmax: ↑ 30% Cmin: ↑ 60%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmax: ↓ 20%</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante</p>

<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)⁷ / emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)³</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 27%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% Cmax: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmin: ↑ 46% Cmax: ↔</p> <p>Voxicaprevir: AUC: ↑ 171% Cmin: ↑ 350% Cmax: ↑ 92%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmax: ↓ 21%</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)⁷ / emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)⁴</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>Voxicaprevir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% Cmax: ↑ 32%</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxicaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante</p>

ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la proteasa del VIH		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% Cmax: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% Cmax: ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁵	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmax: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% Cmax: ↑ 216% Cmin: ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmax: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% Cmax: ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% Cmax: ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Tripanavir/ritonavir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

	Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con Descovy	
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa.
Otros antirretrovirales contra el VIH		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmax: ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día
Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmax: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día
Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día) ⁴	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% Cmax: ↓ 22%	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy. No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día
ANTIÉPILEPTICOS		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.

	oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias	
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día) ^{5,6}	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% Cmax: ↓ 57% La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y carbamazepina.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmax: ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% Cmax: ↑ 14%	No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con hierba de San Juan.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.

	administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) ⁵	Norelgestromina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ Cmax: ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante
Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ Cmax: ↔	

¹ cuando se proporcionan dosis, se trata de las dosis utilizadas en estudios clínicos de interacciones medicamentosas.

² cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.

³ estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

⁴ estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.

⁵ estudio realizado con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

⁶ en este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.

⁷ estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Dolutegravir

La Tabla 2 proporciona las recomendaciones clínicas resultantes de las interacciones medicamentosas con dolutegravir. Estas recomendaciones se basan en los estudios de interacción medicamentosa ó bien en las interacciones

anticipadas debidas a la magnitud de interacción esperada y a la posibilidad de eventos adversos serios ó pérdida de eficacia.

Las interacciones entre dolutegravir y la administración concomitante con medicamentos se incluyen en la Tabla 2 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración versus tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C_{max}", concentración al final del intervalo de dosificación como "C_T")

Tabla 2 - Interacciones de dolutegravir y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Agentes antivirales VIH-1		
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _T ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _T ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _T ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis

Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% Cmax ↓ 39% Ct ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administran de forma concomitante con nevirapina. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% Cmax ↑ 13% Ct ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% Cmax ↓ 3% Ct ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% Cmax ↑ 50% Ct ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir debido a la falta de datos.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% Cmax ↑ 34% Ct ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir debido a la falta de datos.

TRI-ZEVUVIR®

Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% Cmax ↓ 47% Cτ ↓ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/ritonavir. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% Cmax ↓ 24% Cτ ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% Cmax ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% Cmax ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis
Otros agentes antivirales		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% Cmax ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes		
Bloqueantes de canales de potasio		
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la coadministración. La administración concomitante de fampridina con

		dolutegravir está contraindicada.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% Cmax ↓ 33% Cτ ↓ 73%	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina
Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores metabólicos. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
Agentes antimicóticos azoles		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.
Antiácidos y suplementos		
Antiácidos que contengan aluminio / magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% Cmax ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% Cmax ↓ 37% C24 ↓ 39%	

	(Complejo de unión a iones polivalentes)	
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% Cmax ↓ 57% C24 ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% Cmax ↓ 35% C24 ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Corticosteroides		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% Cmax ↑ 6% Ct ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis
Antidiabéticos		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% Cmax ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % Cmax ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la coadministración de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina
Antimicobacterianos		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% Cmax ↓ 43% Ct ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina en la ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% Cmax ↑ 16% Ct ↓ 30%	No es necesario ajuste de dosis

	(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	
Anticonceptivos orales		
Etinil estradiol (EE) and Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% Cmax ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% Cmax ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con dolutegravir.
Analgésicos		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% Cmax ↔ 0% CT ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con emtricitabina/tenofovir alafenamida y dolutegravir

Emtricitabina/tenofovir alafenamida

Basado en estudios de interacción de medicamentos realizados con emtricitabina/tenofovir alafenamida, no se han observado o esperado interacciones farmacológicas clínicamente significativas cuando emtricitabina/tenofovir alafenamida se combina con los siguientes agentes antirretrovirales: atazanavir con ritonavir o cobicistat, darunavir con ritonavir o cobicistat, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapina, raltegravir, rilpivirina y sofosbuvir. No se han observado o no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas cuando emtricitabina/tenofovir alafenamida se combina con los siguientes medicamentos: buprenorfina, itraconazol, ketoconazol, lorazepam, metadona, midazolam, naloxona, norbuprenorfina, norgestimato/etinilo estradiol y sertralina.

Dolutegravir

Según los resultados de los ensayos de interacción farmacológica, los siguientes medicamentos se pueden coadministrar con dolutegravir sin ajustar la dosis: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, metadona, midazolam, omeprazol, anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol, prednisona, rifabutina, rilpivirina, sofosbuvir/velpatasvir y tenofovir.

Drogas que afectan la función renal

Emtricitabina/tenofovir alafenamida

Dado que la emtricitabina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de emtricitabina/tenofovir alafenamida con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y otros medicamentos eliminados y esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y anti-inflamatorios no esteroides en dosis altas o múltiples.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Dolutegravir

Test de embarazo

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

Anticoncepción

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

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

Fertilidad

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

No hay datos de fertilidad relativos al uso de emtricitabina y tenofovir alafenamida en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

Embarazo

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

No hay ensayos adecuados y bien controlados de emtricitabina/tenofovir alafenamida o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de

tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

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

Dolutegravir

Los datos de un estudio clínico de resultados de nacimientos en curso han identificado un mayor riesgo de defectos del tubo neural cuando se administra dolutegravir en el momento de la concepción. Como los defectos relacionados con el cierre del tubo neural ocurren desde la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación, los embriones expuestos a dolutegravir desde el momento de la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación están en riesgo potencial.

Advierta a las adolescentes y adultas en edad fértil, incluidas aquellas que intentan quedar embarazadas activamente, sobre el riesgo potencial de defectos del tubo neural con el uso de dolutegravir. Evalúe los riesgos y beneficios de dolutegravir y discuta con la paciente para determinar si se debe considerar un tratamiento alternativo desde el momento de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo o si el embarazo se confirma en el primer trimestre. Una evaluación de riesgo-beneficio debe considerar factores como la viabilidad de cambiar a otro régimen antirretroviral, la tolerabilidad, la capacidad para mantener la supresión viral y el riesgo de transmisión del VIH-1 al lactante frente al riesgo de defectos del tubo neural asociados con la exposición intrauterina a dolutegravir durante períodos críticos del desarrollo fetal.

No hay datos suficientes en humanos sobre el uso de dolutegravir durante el embarazo para evaluar definitivamente un riesgo asociado con el fármaco de anomalías congénitas y abortos espontáneos. Se desconoce el riesgo de antecedentes de defectos congénitos importantes para la población indicada.

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

Dolutegravir atraviesa la placenta en humanos. En mujeres embarazadas que conviven con el virus del VIH, la mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón umbilical fue aproximadamente 1,3 veces mayor en comparación con la concentración plasmática periférica de la madre.

No hay suficiente información sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos.

Lactancia

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por lo tanto, emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al niño, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.

Dolutegravir

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

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

Debido a la posibilidad de transmisión del VIH y a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes que son amamantados, debe instruirse a las madres de no amamantar si están recibiendo dolutegravir.

Edad avanzada

No se han observado diferencias significativas entre sujetos de edad avanzada y adultos de ≤ 65 años.

En general se debe tener precaución en pacientes adultos con disminución de su función hepática, renal o cardíaca y enfermedad concomitante.

Insuficiencia renal

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

No hay datos disponibles sobre el uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con un $\text{ClCr} < 30$ ml/min.

El tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

Dolutegravir

No es necesario ajustar la dosis de dolutegravir en pacientes sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin INSTI con insuficiencia renal leve, moderada ó severa. No se estudió dolutegravir en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática.

Dolutegravir

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se estudió el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de dolutegravir. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

La influencia de emtricitabina/tenofovir alafenamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Dolutegravir

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

Los estudios no clínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la DMO en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros a exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxil fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

Dolutegravir

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

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

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

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo de micronúcleos en roedores *in vivo*. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas. Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que dolutegravir atraviesa la placenta.

Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 27 veces la dosis en seres humanos de 50 mg dos veces al día y no revelaron

ninguna evidencia de alteraciones en la fertilidad ó daño fetal producido por dolutegravir.

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

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

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de dolutegravir dio lugar a dos muertes de crías a 75 mg/kg/día. Durante el período predestete del tratamiento, la ganancia de peso medio corporal disminuyó en este grupo de edad, persistiendo esta disminución a lo largo de todo el estudio para las hembras durante el período de postdestete. La exposición sistémica a dolutegravir en esta dosis (basada en el AUC) fue ~ 17 a 20 veces más alto que en los seres humanos a la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos. En el estudio de desarrollo pre/post-alumbramiento en ratas, se observó una disminución del peso de la descendencia en desarrollo durante la lactancia a dosis tóxicas para la madre (aproximadamente 27 veces la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada). Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 21 y 0,82 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m² son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 15 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 5 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.

Embarazo

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida

realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Dolutegravir

Como los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en seres humanos y en los estudios en animales se ha demostrado que dolutegravir atraviesa la placenta, el uso de dolutegravir debe evitarse al momento de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo.

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

Fertilidad

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida/Dolutegravir

No hay datos de fertilidad relativos al uso de emtricitabina tenofovir alafenamida y dolutegravir en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida

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

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B
- Síndrome de reconstitución inmune
- Insuficiencia renal
- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los ensayos de fase 2 y 3 en los que pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida. En los ensayos clínicos con pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11%), y cefalea (6%).

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla N°3 reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ²
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	sueños anormales
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , prurito, urticaria ⁴
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

¹ exceptuando el angioedema y la anemia todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de ensayos clínicos de productos que contenían emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Las frecuencias se obtuvieron a partir de ensayos clínicos de fase 3 con elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamida en pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 48 semanas de tratamiento.

² esta reacción adversa no se observó en los ensayos clínicos de productos que contenían emtricitabina/tenofovir alafenamida, pero fue identificada a partir de ensayos clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina.

⁴ esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para tenofovir alafenamida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

– Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

– **Osteonecrosis**

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

– **Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos**

Se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarato en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamida y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p < 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral, se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo emtricitabina/tenofovir alafenamida comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato ($p \leq 0,009$ para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral, se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

– **Parámetros metabólicos**

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

– **Pacientes con insuficiencia renal**

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un ensayo clínico abierto en el que pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento, o bien eran pacientes suprimidos virológicamente, con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo en el que pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija.

– **Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB**

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida) fue evaluada en pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un ensayo clínico abierto hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxilo fumarato) a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de productos que contienen tenofovir alafenamida. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Angioedema, urticaria y exantema

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal y síndrome de Fanconi.

Dolutegravir

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

- Reacción de hipersensibilidad
- Hepatotoxicidad
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Efectos sobre los parámetros bioquímicos hepáticos séricos en pacientes con coinfección por hepatitis B ó C
- Peso y parámetros metabólicos
- Síndrome de reconstitución inmune

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

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

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir. las reacciones adversas se incluyen de acuerdo el sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$), raras ($\geq 1/1000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$). Estos eventos se incluyeron debido a su seriedad y evaluación de posible relación causal.

Tabla 4 reacciones adversas:

<i>Trastorno del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
	Síndrome de reconstitución inmune	Poco frecuentes
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio, sueños anormales	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes

	Crisis de Angustia	Poco Frecuentes
	Ideación o intento de suicidio* (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)	Poco frecuentes
	Suicidio consumado* *especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy Frecuentes
	Mareo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas,	Muy Frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
	Flatulencias	Frecuentes
	Dolor abdominal, dolor abdominal alto	Frecuentes
	Molestias abdominales	Frecuentes
	Diarrea	Muy Frecuentes
Trastornos hepato biliares	Aumento de ALT y AST	Frecuentes
	Hepatitis	Poco frecuentes
	Fallo hepático agudo, incremento de bilirrubina	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Purito, erupción	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento CPK, Aumento de Peso	Frecuentes

Alteraciones de laboratorio

Cambios en la creatinina sérica:

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

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

Coinfección con Hepatitis B o C:

Se ha observado que el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C. En algunos casos, sujetos infectados con hepatitis B y/o C presentaron un aumento en las analíticas hepáticas consistentes con un síndrome de reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado.

Síndrome de reconstitución inmune

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

Parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral puede aumentar el peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática aguda, hepatotoxicidad.

Investigaciones

Aumento de peso

Trastornos musculoesqueléticos

Artralgia, mialgia

Trastornos psiquiátricos

Ansiedad

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis con TRI-ZEVUVIR®. En caso de sobredosis se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de TRI-ZEVUVIR®, consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

Como dolutegravir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que sea eliminado en forma significativa por diálisis.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648

PRESENTACION

TRI-ZEVUVIR® se presenta en estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

“ADVERTENCIA DE USO” Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

**NÚMERO DE CERTIFICADO
59.614**

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

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

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

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

**“Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con
Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo
farmacovigilancia@richmondlab.com**

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

“Fecha de revisión última.....”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-96076942 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 53 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.20 14:39:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.20 14:39:12 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TRI-ZEVUVIR®

**EMTRICITABINA 200 mg
TENOFIVIR ALAFENAMIDA (COMO MONOFUMARATO) 25mg
DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SÓDICO) 50 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina	200,00 mg
Tenofovir Alafenamida (Como Monofumarato)	25,00 mg*
Dolutegravir (Como Dolutegravir Sódico)	50,00 mg**
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina 102	134,00 mg
Povidona PVP K30	35,00 mg
Almidón glicolato sódico	15,00 mg
Almidón de maíz	20,00 mg
Celulosa microcristalina 112	122,90 mg
Croscarmelosa sódica	32,00 mg
Estearil fumarato de sodio	12,00 mg
Hipromelosa 2910/5	6,50 mg
Polietilenglicol 8000	1,80 mg
Talco	8,00 mg
Dióxido de titanio	0,40 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,22 mg
Óxido de hierro amarillo	0,08 mg

*25,00 mg de Tenofovir alafenamida (como monofumarato) equivalente a 31,1 mg de Tenofovir alafenamida monofumarato.

** 50,00 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) equivalente a 52,6 mg de Dolutegravir sódico.

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

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

¿Qué es TRI-ZEVUVIR®?

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

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

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

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

- Disminuir la cantidad de VIH-1 en su sangre. A esto se lo llama "carga viral".
- Aumentar el número de glóbulos blancos llamados linfocitos CD4+ (T) en su sangre, los cuales ayudan a combatir otras infecciones.

Disminuir la cantidad de VIH-1 y aumentar los linfocitos CD4+ (T) en su sangre, lo que puede ayudar a mejorar su sistema inmune. Esto puede disminuir su riesgo de muerte o de sufrir infecciones que pueden ocurrir cuando su sistema inmune está debilitado (infecciones oportunistas).

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

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

Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento retroviral eficaz reduzca el riesgo.

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

¿Quiénes no deben tomar TRI-ZEVUVIR®?

- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a algún medicamento que contiene emtricitabina, tenofovir alafenamida, dolutegravir o alguno de los componentes de este medicamento.
- Si usted toma dofetilida. Tomar TRI-ZEVUVIR® junto con dofetilida puede causar efectos colaterales que pueden ser potencialmente fatales.
- Si usted toma fampridina, conocido como dalfampridina, utilizado para tratar la esclerosis múltiple

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

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

- Si tiene o tuvo problemas hepáticos, incluyendo infección por hepatitis B o C.
- Si tiene alguna otra enfermedad.
- Si usted toma dofetilida.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Informe a su médico si ha quedado embarazada o si se encuentra dentro del primer trimestre del embarazo al momento de iniciar el tratamiento con TRI-ZEVUVIR® ya que podría ser perjudicial para su bebé, es posible que el médico le sugiera cambiar a otro régimen antirretroviral. Debe utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento.

No interrumpa la toma de TRI-ZEVUVIR® sin antes consultar con su médico ya que si abandona el medicamento puede ocasionar que el VIH empeore y que pueda ser transmitido a su hijo.

- Está amamantando o planea amamantar. No debe amamantar si toma TRI-ZEVUVIR®.
- Usted no debe amamantar si tiene VIH1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su hijo. Se desconoce si TRI-ZEVUVIR® pasa a la leche materna. Consulte con su médico acerca de la mejor forma de alimentar a su hijo.
- Si tiene problemas hepáticos o ha padecido enfermedad hepática, incluyendo hepatitis. Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B ó C, tratados con atirretrovirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si padece infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente la mejor pauta de tratamiento para usted. Si padece hepatitis B, los problemas hepáticos pueden empeorar después de interrumpir la administración de TRI-ZEVUVIR®. No deje de tomar TRI-ZEVUVIR® sin

hablar antes con su médico.

- Si tiene una enfermedad renal o si las pruebas muestran problemas en los riñones. Su médico puede solicitar que le realicen análisis de sangre para controlar cómo funcionan sus riñones al inicio y durante el tratamiento con TRI-ZEVUVIR®.

Una vez que empiece a tomar TRI-ZEVUVIR®, esté atento a:

- Signos de inflamación o infección
- Dolor articular, rigidez o problemas óseos

Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Informe a su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas o suplementos herbales. TRI-ZEVUVIR® y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente causando efectos colaterales. TRI-ZEVUVIR® puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona TRI-ZEVUVIR®.

Especialmente, informe a su médico si usted toma:

- Otros medicamentos contra el VIH-1 incluyendo: atazanavir/cobicistat, atazanavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, efavirenz, etravirina, fosamprenavir/ritonavir, maraviroc, nevirapina, raltegravir o tipranavir / ritonavir, tenofovir disoproxil, lamivudina, Adefovir dipivoxil, fosamprenavir/ritonavir.
- Medicamentos antivirales, daclatasvir
- Otro medicamento que contenga emtricitabina, tenofovir alafenamida o dolutegravir
- Medicamentos antivirales para tratar la hepatitis C. Sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- Antiácidos, laxantes u otros medicamentos que contengan aluminio, magnesio, sucralfato, medicamentos amortiguados. TRI-ZEVUVIR® debe tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos medicamentos.
- Suplementos con hierro o calcio. Los suplementos incluyendo los multivitamínicos conteniendo hierro o calcio pueden ser tomados con TRI-ZEVUVIR® si se consumen junto con alimentos. De lo contrario TRI-ZEVUVIR® debe tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos medicamentos.
- Medicamentos para la esclerosis múltiple, bloqueador de los canales de potasio, fampridina
- Antibióticos.
 - ✓ Rifabutina
 - ✓ Rifampicina
 - ✓ Rifapentina

- Medicamentos anticonvulsivantes:
 - ✓ Oxcarbacepina
 - ✓ Fenitoína
 - ✓ Fenobarbital
 - ✓ Carbamacepina
 - ✓ Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

- Medicamentos que contengan metformina
- Medicamentos que contengan dalfampridina
- Medicamentos que contengan dofetilida
- Medicamentos antidepresivos, sertralina
- Medicamentos Inmunosupresores, ciclosporina
- Anticonceptivos orales, norgestimato, etinilestradiol, norelgestromina
- Medicamentos sedantes, Midazolam
- Medicamentos antimicóticos
 - ✓ Ketoconazol
 - ✓ Fluconazol
 - ✓ Itraconazol
 - ✓ Posaconazol
 - ✓ Voriconazol
- Corticoides, prednisona
- Medicamentos para la diabetes, metformina
- Medicamentos analgésicos, metadona

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

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

Conducción y uso de máquinas

TRI-ZEVUVIR® puede causar mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con TRI-ZEVUVIR®, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

Lactosa

Los comprimidos de TRI-ZEVUVIR® contienen lactosa, por lo que pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

¿Cómo debo tomar TRI-ZEVUVIR®?

- Tome TRI-ZEVUVIR® exactamente como se lo indique su médico.
- No cambie su dosis ni deje de tomar TRI-ZEVUVIR® sin consultarlo con su médico. Esto es para asegurar que su medicamento sea

TRI-ZEVUVIR®

completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento.

- Permanezca bajo el cuidado de un médico mientras toma TRI-ZEVUVIR®.
- La dosis recomendada es un comprimido al día de TRI-ZEVUVIR® con o sin alimentos.
- No mastique, machaque o divida el comprimido.
- Si el paciente omite una dosis de TRI-ZEVUVIR® en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar TRI-ZEVUVIR® lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración.
- Si un paciente omite una dosis de TRI-ZEVUVIR® por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.
- Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar TRI-ZEVUVIR®, debe tomar otro comprimido.
- Si toma más TRI-ZEVUVIR® de lo debido, llame a su médico o concurra a la guardia del hospital más cercano de inmediato.

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

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

No interrumpa el tratamiento con TRI-ZEVUVIR® sin consultarlo antes con su médico. Interrumpir TRI-ZEVUVIR® puede afectar gravemente el correcto funcionamiento de tratamientos futuros. Si se interrumpe TRI-ZEVUVIR® por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de TRI-ZEVUVIR®.

Cuando vea que le queda poca cantidad de TRI-ZEVUVIR®, acuda a su médico para que le proporcione más. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el medicamento se interrumpe incluso durante un corto período de tiempo. Es posible que entonces la enfermedad se vuelva más difícil de tratar.

Si tiene una infección por VIH como por hepatitis B, es muy importante no dejar de tomar TRI-ZEVUVIR® sin antes consultarlo con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, suspender el tratamiento puede producir un empeoramiento de la hepatitis, situación que puede ser potencialmente mortal.

Consulte a su médico inmediatamente, acerca de síntomas nuevos o inusuales

tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por el virus de la hepatitis B.

¿Cuáles son los efectos adversos posibles de TRI-ZEVUVIR®?

TRI-ZEVUVIR® puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- **Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B**
 - **Síndrome de reconstitución inmune**
 - **Insuficiencia renal**
 - **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**
 - **Reacción de hipersensibilidad**
 - **Hepatotoxicidad**
 - **Infecciones oportunistas**
 - **Osteonecrosis**
 - **Exacerbación aguda grave de hepatitis B en personas con infección de VHB**
 - **Peso y parámetros metabólicos**
 - **Síndrome de reconstitución inmune**
 - **Nefrotoxicidad**
 - **Insuficiencia renal**
 - **Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica**
- **Reacciones alérgicas.** Si desarrolla una erupción cutánea con TRI-ZEVUVIR®, llame a su médico de inmediato. Deje de tomar TRI-ZEVUVIR® y procure atención médica inmediata si usted:

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

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

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

- Coloración amarilla de la piel o la parte blanca de los ojos
- Orina oscura o de color té
- Deposiciones o materia fecal pálida
- Náuseas o vómitos
- Pérdida del apetito

- Dolor, molestias o sensibilidad en el lado derecho por debajo de las costillas.
- ✓ **Cambios en las pruebas hepáticas.** Las personas con antecedentes de virus de la hepatitis B o C pueden tener un mayor riesgo de desarrollar nuevos o peores cambios en ciertas pruebas hepáticas durante el tratamiento con TRI-ZEVUVIR®. Es posible que su médico realice análisis para controlar su función hepática antes y durante el tratamiento con TRI-ZEVUVIR®.
- ✓ **Cambios en la grasa corporal.** Estos cambios pueden ocurrir en las personas que toman medicamentos contra el VIH-1 y pueden incluir una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y del cuello (“joroba de búfalo”) en las mamas y alrededor de la mitad de su cuerpo (tronco). También puede ocurrir una pérdida de la grasa de las piernas, los brazos y la cara. Se desconoce la causa exacta y los efectos a largo plazo de estos problemas sobre la salud. Conjuntamente además del aumento en el peso puede producirse un incremento de los niveles de glucosa y lípidos.
- ✓ **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de Reconstitución Inmune).** Pueden ocurrir cuando usted comienza a tomar medicamentos contra el VIH 1. Su sistema inmune puede volverse más fuerte y comenzar a combatir infecciones que pueden haber estado ocultas en su cuerpo durante un largo período de tiempo. Si comienza a tener nuevos síntomas luego de comenzar con su medicamento contra el VIH 1, informe a su médico de inmediato.

Los efectos adversos más comunes de TRI-ZEVUVIR® incluyen:

- Reacciones alérgicas
 - Dificultad para dormir
 - Cansancio
 - Dolor de cabeza
- ✓ **Cambios en las pruebas de laboratorio.**
 - Incremento niveles Glucosa
 - Incremento niveles lípidos
 - Incremento de creatinina sérica
- ✓ **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de Reconstitución Inmune).** Puede ocurrir cuando usted comienza a tomar medicamentos antirretrovirales que se desarrolle una enfermedad en los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo debida a una pérdida del suministro de sangre al hueso). Los síntomas que pueden desarrollar son:
 - Rigidez articular
 - Molestias y dolor articular (especialmente en cadera, rodilla y hombro)
 - Dificultad para moverse

Efectos adversos muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Ganas de vomitar (náuseas)
- Dolor de cabeza (Cefaleas)
- Diarrea

Efectos adversos frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Sueños anormales
- Insomnio
- Depresión
- Ansiedad
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Diarrea
- Vómitos
- Dolor de estómago
- Gases (flatulencia)
- Erupción cutánea
- Picor (prurito)
- Cansancio (fatiga)
- Molestia abdominal
- Aumento de encimas hepáticas
- Aumento en el nivel de las enzimas producidas en los músculos (creatinofosfoquinasa).

Efectos adversos poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- Ideación o intento de suicidio
- Crisis de angustia
- Hipersensibilidad
- Hepatitis
- Baja cantidad de glóbulos rojos (anemia)
- Problemas digestivos que generan molestias después de las comidas (dispepsia)
- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (angioedema)
- Picazón (prurito)
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Dolor muscular
- Urticaria

Efectos adversos raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas*)

- Insuficiencia del hígado (puede incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina inusualmente oscura)
- Coloración amarilla verdosa de la piel y membranas mucosas (aumento de bilirrubina en la sangre)
- Suicidio (especialmente en pacientes que anteriormente tuvieron depresión o problemas de salud mental).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

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

Estos no son todos los efectos adversos posibles de TRI-ZEVUVIR®. Para mayor información, consulte a su médico o farmacéutico.
Si necesita una opinión médica sobre los efectos adversos llame a su médico.

¿Cómo debe conservarse TRI-ZEVUVIR®?

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original. "ADVERTENCIA DE USO" Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo".

Información general sobre TRI-ZEVUVIR®

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

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

¿Cuáles son los ingredientes de TRI-ZEVUVIR®?

Cada comprimido recubierto de TRI-ZEVUVIR® contiene: Ingredientes activos: Emtricitabina, Tenofovir alafenamida (como monofumarato) y dolutegravir (como Dolutegravir sódico).

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina 102; Povidona PVP K30; Almidón glicolato de sodio, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina 112, Croscarmelosa sódica, Estearil fumarato de sodio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato micronizada, Óxido de hierro amarillo.

PRESENTACIONES:

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com”

“Mantener fuera del alcance de los niños”

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

**CERTIFICADO N°
59.614**

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

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

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

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

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

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

“Fecha de revisión última.....”



ROZENBERG
Myriam Judith

Firmado digitalmente por
ROZENBERG Myriam Judith
Fecha: 2023.08.17 10:14:19
-03'00'



Elvira Beatriz Zini

Firmado digitalmente por:

LABORATORIOS RICHMOND
SACIF

Apoderada

17-08-2023 10:40:27



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-96076942 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.20 14:39:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.20 14:39:29 -03:00