

<b>GBT</b> Grupo Biotoscana	<b>LKM</b>	<b>Producto:</b> Dolufevir 50 - Arg Comprimidos recubiertos	V-02
<b>Materia:</b> IPP <b>Medida:</b> 210 x 297 mm	<b>Código material:</b> 000000-R <b>Código Visual:</b> XXXXXXX	<b>Soporte:</b> Según Especificación <b>Gramaje:</b> Según Especificación	<b>Colores:</b> Pantone Black C (80%) Pantone 322 C

**GBT** Grupo Biotoscana

# Dolufevir® 50

## Dolutegravir 50 mg

### FÓRMULA CUALI - CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir Sódico**	52,60 mg
Manitol	145,40 mg
Celulosa Microcristalina	60,00 mg
Povidona	15,00 mg
Almidón Glicolato Sódico	21,00 mg
Estearil Fumarato Sódico	6,00 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,15 mg
Alcohol Polivinílico *	3,54 mg
Dióxido de Titanio *	2,21 mg
Polietilenglicol *	1,77 mg
Talco *	1,33 mg

\*\* Equivalente a DOLUTEGRAVIR 50 mg.

\* Componentes de OPADRY HP II 85F28751

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antivirales para uso sistémico, otros antivirales.

### INDICACIONES

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

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**Código ATC:** J05AX12

### Mecanismo de acción

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

### Efectos farmacodinámicos

#### Actividad antiviral en cultivo celular

La concentración inhibitoria 50 (CI50) para Dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI50 similares para aislados clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislados de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor CI50 medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI50 media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

#### Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

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

#### Efecto en el suero humano

Según estudios publicados, en 100% de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, resultando en una CI90 ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml.

### Resistencia

#### Resistencia *in vitro*

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F, resultando en un cambio en sensibilidad (FC = *Fold Change*) máximo de 4 veces (rango 2-4). Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con Dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron mutaciones E92Q (FC 3) y G193E (también FC 3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a Raltegravir que luego fueron tratados con Dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para Dolutegravir).

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

Las mutaciones primarias para Raltegravir/Elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de Dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas a inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a Dolutegravir permanece inalterada (FC < 2 vs virus de tipo salvaje), excepto en el caso de mutaciones Q148, donde se observa un FC de 5-10 o superior con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148 (H/R/K) también fue verificado en los experimentos de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, a partir de los mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (FC sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de variantes con la mutación Q148H (FC 1), se observaron una variedad de mutaciones secundarias con el consecuente aumento del FC a valores > 10.

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

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

#### Resistencia *in vivo*

En pacientes no tratados previamente que recibieron Dolutegravir + 2 inhibidores de la transcriptasa reversa análogo de los nucleósidos (INTIs) en Fase Ib y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI (n=1118, seguimiento de 48-96 semanas).

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

En presencia de resistencia de clase a los inhibidores de la integrasa se seleccionaron las siguientes mutaciones en 32 pacientes con fracaso virológico definido por protocolo (FVDP) a la semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de Dolutegravir dos veces al día + tratamiento de base optimizado):

### Vía oral

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1). La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo normalmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Otros cinco pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74I (n=1), N155H (n=2).

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

### Efectos en el electrocardiograma

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

### Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad de farmacocinética de Dolutegravir es de baja a moderada. Según estudios publicados, en ensayos Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CVb%) para el ABC y la C<sub>max</sub> osciló entre 20 y 40% y para la C<sub>t</sub> desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la farmacocinética de Dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

### Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T<sub>max</sub> de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido.

Según estudios publicados, los alimentos aumentaron el grado y enlentecieron la velocidad de absorción de Dolutegravir. La biodisponibilidad de Dolutegravir depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el ABC<sub>(0-∞)</sub> de Dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la C<sub>max</sub> en un 46%, 52% y 67% y prolongó la T<sub>max</sub> a 3, 4 y 5 horas respectivamente desde las 2 horas en condiciones de ayuno. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar Dolutegravir con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de Dolutegravir.

### Distribución

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

El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 17 l a 20 l, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión de Dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de Dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de Dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (< 35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

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

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

### Biotransformación

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

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

### Eliminación

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

### Linealidad/No linealidad

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

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

Según estudios publicados, en un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH tratados con monoterapia con Dolutegravir mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log<sub>10</sub> en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

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

### Poblaciones especiales de pacientes

#### Niños

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



### Mujeres en edad fértil

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

### Datos preclínicos sobre seguridad (mutagénesis, carcinogénesis y toxicidad embriofetal)

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

Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el ABC). La administración oral de Dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (27 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el ABC).

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

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

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de Dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de Dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 21 y 0,82 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en las ABC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.

### Embarazo y lactancia Embarazo

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

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

### Lactancia

Se desconoce si Dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de Dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó Dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en sangre. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

### REACCIONES ADVERSAS

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

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con Dolutegravir, se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000).

Tabla 2: Reacciones Adversas

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

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

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

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Anomalías de laboratorio

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

#### Coinfección con Hepatitis B o C

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

#### Síndrome de reconstitución inmune

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

#### Población pediátrica

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### SOBREDOSIFICACIÓN

Actualmente la experiencia sobre sobredosis con Dolutegravir es limitada. La limitada experiencia con dosis únicas altas (hasta 250 mg en sujetos sanos) no reveló síntomas ni signos específicos, aparte de los incluidos como reacciones adversas. Se debe realizar un control posterior conforme indique la clínica o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de Dolutegravir. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Dado que Dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

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

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna): Tel: (011) 4300-2115  
Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777

#### CONSERVACIÓN

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

#### PRESENTACIÓN

Frasco conteniendo 30 o 90 comprimidos recubiertos.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

#### ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha de última revisión: 10/08/2020