

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película
Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película
Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 10 mg de dolutegravir.

Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 25 mg de dolutegravir.

Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos blancos, redondos, biconvexos de aproximadamente 6 mm de diámetro, grabado con “SV 572” en un lado y “10” en el otro.

Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos amarillo pálidos, redondos, biconvexos de aproximadamente 7 mm de diámetro, grabado con “SV 572” en un lado y “25” en el otro.

Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos amarillos, redondos, biconvexos de aproximadamente 9 mm de diámetro, grabado con “SV 572” en un lado y “50” en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tivicay 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).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

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

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

En esta población se debe administrar Tivicay dos veces al día cuando se administra junto con otros medicamentos (p. ej. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina). Por favor, consulte la sección 4.5.

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

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

En presencia de resistencia documentada que incluye Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, la modelización sugiere que se puede considerar una dosis mayor para pacientes con opciones de tratamiento limitadas (menos de 2 agentes activos) debido a la resistencia multi clase avanzada (ver sección 5.2).

La decisión de utilizar dolutegravir para tales pacientes debe ser considerada en base al patrón de resistencia a la integrasa (ver sección 5.1).

Se debe evitar la administración concomitante de Tivicay con algunos medicamentos en esta población (p. ej. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina). Por favor, consulte la sección 4.4 y 4.5.

Adolescentes de 12 años y mayores

La dosis recomendada de dolutegravir en los adolescentes (de 12 a menos de 18 años y un peso de al menos 40 kg) infectados por el VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, es de 50 mg una vez al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, no hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en adolescentes.

Niños de 6 a menos de 12 años de edad

La dosis recomendada de dolutegravir en niños (de 6 a menos de 12 años de edad y que pesen al menos 15 kg) infectados con VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, viene determinada de acuerdo al peso del niño. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, no hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños. En la Tabla 1 se presentan las recomendaciones de dosis según peso.

Tabla 1 Recomendaciones de dosis pediátricas

Peso corporal (kg)	Dosis
15 a menos de 20	20 mg una vez al día (Tomados como dos comprimidos de 10 mg)
20 a menos de 30	25 mg una vez al día
30 a menos de 40	35 mg una vez al día (Tomados como un comprimido de 25 mg y un comprimido de 10 mg)
40 o más	50 mg una vez al día

Para los comprimidos de 10 mg se debe seguir la recomendación posológica, como se especifica en la Tabla 1. Por lo tanto, la dosis de 50 mg una vez al día no se debe administrar como cinco comprimidos de 10 mg (ver sección 5.2).

Dosis olvidadas

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

Pacientes de edad avanzada

Existen pocos datos disponibles sobre el uso de dolutegravir en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a los pacientes adultos más jóvenes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C); por lo tanto, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de dolutegravir en niños menores de 6 años o con menos de 15 kg de peso. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de la integrasa. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Tivicay puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2). En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, Tivicay debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148) (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dolutegravir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Administración concomitante con dofetilida (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés

La decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ver sección 5.1). La medida en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta (ver sección 5.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, y se caracterizaron por erupción, síntomas constitucionales y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves. Si se

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron 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. Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B (ver sección 4.8).

Infecciones oportunistas

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

Interacciones medicamentosas

Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante con medicamentos que reducen la exposición a dolutegravir (por ejemplo: antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos) (ver sección 4.5).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina (ver sección 4.5). 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.

Osteonecrosis

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

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

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

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

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, sustrato de CYP3A4. En base a estos datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (para más información consulte la sección 5.2).

In vitro, dolutegravir inhibe el transportador 2 renal de cationes orgánicos (OCT2) y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE) 1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10-14% en el aclaramiento de creatinina (fracción de secreción dependiente de OCT2 y del transportador MATE-1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE-1 (por ejemplo, dofetilida, metformina) (ver Tabla 2 y sección 4.3).

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

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

Tabla de interacciones

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_τ").

Tabla 2: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Agentes antivirales VIH-1		
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI (ver en la tabla más adelante).
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz (ver sección 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administran de forma concomitante con nevirapina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina (ver sección 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.

<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Tivicay no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección 5.2) debido a la falta de datos.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Tivicay no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección 5.2) debido a la falta de datos.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _τ ↑ 37%	No es necesario ajuste de dosis.

	Telaprevir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzima CYP3A)	
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Boceprevir ↔ (controles históricos)	No es necesario ajuste de dosis.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 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		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Dofetilida	Dofetilida ↑ (No estudiado, potencial aumento mediante la inhibición del transportador OCT2)	La administración concomitante de dolutegravir y dofetilida está contraindicada debido a la potencial toxicidad, amenazante para la vida, causada por la alta concentración de dofetilida (ver sección 4.3).
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina.
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. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
<i>Agentes antimicóticos azoles</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible,

	observa con la carbamazepina)	alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan aluminio / magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 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 Tivicay).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Tivicay).
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 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 (sección 4.4).
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 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 pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día.

		En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) and Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con dolutegravir.
<i>Analgesicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dolutegravir en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de dolutegravir en el embarazo humano. Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales, han mostrado que dolutegravir atraviesa la placenta. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Dolutegravir debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el feto.

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.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en los datos agrupados de ensayos clínicos Fase IIb y Fase III en 1222 pacientes no tratados previamente, 357 pacientes previamente tratados no expuestos a inhibidores de la integrasa y 264 pacientes con fracaso del tratamiento previo, que incluía un inhibidor de la integrasa (incluyendo resistencia a los inhibidores de la integrasa). La reacción adversa más grave, vista en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves (ver sección 4.4). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron náuseas (13%), diarrea (18%) y cefalea (13%).

El perfil de seguridad fue similar en las distintas poblaciones de tratamiento mencionadas anteriormente.

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 3: Reacciones Adversas

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad (ver sección 4.4)
	Poco frecuentes	Síndrome de Reconstitución Inmune (ver sección 4.4)**
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Sueños anormales
	Frecuentes	Depresión
	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Ideas o intentos de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Flatulencia
	Frecuentes	Dolor abdominal alto
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia
	Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
	Frecuentes	Aumento 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 Fase III 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 aumentos 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 (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En base a los limitados datos disponibles en niños y 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**.

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, otros antivirales, 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

El CI50 para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI50 similares para aislados clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislados de cepas de VIH-1 de los

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

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

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

Efecto en el suero humano

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

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

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

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

Resistencia in vivo

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INTIs en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI (n=1118, seguimiento de

48-96 semanas).

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

En presencia de resistencia de clase a los inhibidores de la integrasa (ensayo VIKING-3) se seleccionaron las siguientes mutaciones en 32 pacientes con fracaso virológico definido por protocolo (FVDP) a la semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de dolutegravir dos veces al día + tratamiento de base optimizado): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1). La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo normalmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Otros cinco pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74I (n=1), N155H (n=2).

El ensayo VIKING-4 estudió dolutegravir (más el tratamiento de base optimizado) en sujetos con resistencia genotípica primaria a los INIs en el cribado en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes al tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en el ensayo VIKING-3.

Efectos en el electrocardiograma

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

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes no tratados previamente

La eficacia de dolutegravir en sujetos infectados por el VIH no tratados previamente, se basa en los análisis de los datos en la semana 96 de dos ensayos aleatorizados, internacionales, doble ciego, con control activo, el SPRING-2 (ING113086) y el SINGLE (ING114467). Esto se apoya con los datos de la semana 96 del ensayo abierto, aleatorizado y con control activo FLAMINGO (ING114915) y con los datos adicionales de la fase abierta de SINGLE a las 144 semanas.

En el ensayo SPRING-2, 822 adultos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis bien de 50 mg de dolutegravir una vez al día o bien de 400 mg de raltegravir (RAL) dos veces al día, ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En el momento inicial, la mediana de edad de los pacientes fue de 36 años, el 14% eran mujeres, el 15% no eran blancos, el 11% presentaba coinfección por hepatitis B y/o C y el 2% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre ambos grupos de tratamiento.

En el ensayo SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis bien de 50 mg de dolutegravir una vez al día con una dosis fija de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC), o bien una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En el inicio, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, el 16% eran mujeres, el 32% no eran blancos, el 7% presentaba coinfección de hepatitis C y 4% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

La variable primaria y otros resultados en la semana 48 (incluyendo los resultados de covariables basales clave) para el SPRING-2 y el SINGLE se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Respuesta en SPRING-2 y SINGLE a las 48 semanas (algoritmo *Snapshot*, <50 copias/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg una vez al día + 2 INTI N=411	RAL 400 mg dos veces al día + 2 INTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC una vez al día N=414	EFV/TDF/FTC una vez al día N=419
ARN VIH-1 <50 copias/ml	88%	85%	88%	81%
Diferencia de tratamiento*	2,5% (IC 95%: -2,2%; 7,1%)		7,4% (IC 95%: 2,5%; 12,3%)	
No Respuesta Viroológica†	5%	8%	5%	6%
ARN VIH-1 <50 copias/ml por covariables basales				
Carga Viral basal (copias/ml)				
≤100.000	267/297 (90%)	264/295 (89%)	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100.000	94/114 (82%)	87/116 (75%)	111/134 (83%)	100/131 (76%)
CD4+ basales (células/ mm³)				
<200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 a <350	128/144 (89%)	118/139 (85%)	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	190/212 (90%)	199/222 (90%)	176/194 (91%)	164/198 (83%)
INTI de base				
ABC/3TC	145/169 (86%)	142/164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	N/A	N/A
Sexo				
Hombre	308/348 (89%)	305/355 (86%)	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Mujeres	53/63 (84%)	46/56 (82%)	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Raza				
Blanca	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Afro-americana/ Herencia africana/Otras	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Edad (años)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Mediana de cambio CD4 desde el inicio	230	230	246‡	187‡
* Ajustada por factores de estratificación basal.				
† Incluye a sujetos que cambiaron el tratamiento de base (TB) a una nueva clase o cambiaron a un TB no permitido por el protocolo o debido a falta de eficacia antes de la semana 48 (para el SPRING-2 solamente), sujetos que discontinuaron antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.				
‡ La media ajustada de la diferencia de tratamiento fue estadísticamente significativa (p<0,001)				

En la semana 48, dolutegravir no fue inferior a raltegravir en el ensayo SPRING-2 y en el ensayo SINGLE dolutegravir + ABC/3TC fue superior a efavirenz/TDF/FTC (p=0,003), tabla 4 anterior. En el SINGLE, la mediana de tiempo hasta la supresión viral fue más corto en los pacientes tratados con dolutegravir (28 vs 84 días, (p=0,0001), análisis pre-especificado y ajustado para multiplicidad).

En la semana 96, los resultados fueron consistentes con aquellos vistos en la semana 48. En el SPRING-2, dolutegravir fue también no inferior a raltegravir (supresión viral del 81% vs 76% de los pacientes) y con una mediana de cambio en el recuento de CD4 de 276 vs 264 células/mm³, respectivamente. En el SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC fue de nuevo superior a EFV/TDF/FTC (supresión viral del 80% vs 72%), diferencia de tratamiento del 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006 y con una media ajustada al cambio en el recuento de CD4 de 325 vs 281 células/mm³, respectivamente). A las 144 semanas en la fase abierta de SINGLE, se mantuvo la supresión virológica, el brazo dolutegravir + ABC/3TC (71%) fue superior al brazo de EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia de tratamiento fue del 8,3% (2,0; 14,6).

En el FLAMINGO (ING114915), un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo, 484 adultos infectados por el VIH-1 que no habían sido previamente tratados con antirretrovirales recibieron una dosis bien de 50 mg de dolutegravir una vez al día (n=242) o bien de 800 mg/100 mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) una vez al día (n=242), ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En condiciones basales, la mediana de edad de los pacientes fue de 34 años, el 15% eran mujeres, el 28% no eran blancos, el 10% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C, y el 3% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La supresión virológica (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en el grupo de dolutegravir (90%) fue superior a la del grupo de DRV/r (83%) a las 48 semanas. La diferencia ajustada entre las proporciones y el IC 95% fueron del 7,1% (0,9; 13,2), p=0,025. A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo dolutegravir (80%) fue superior al grupo DRV/r (68%), (la diferencia ajustada a tratamiento [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; IC 95%: [4,7; 20,2]).

Aparición de resistencia al tratamiento en pacientes no tratados previamente con fracaso al tratamiento

A lo largo de 96 semanas en los ensayos SPRING-2 y FLAMINGO y 144 semanas en SINGLE, no se observaron casos de aparición de resistencia primaria al tratamiento en la integrasa o a los INTI en los brazos que contenían dolutegravir. Para los brazos del comparador, tampoco se observó aparición de resistencia al tratamiento en los pacientes tratados con darunavir/r en el FLAMINGO. En el SPRING-2, cuatro pacientes en el brazo de RAL fracasaron con mutaciones mayores a INTI y uno con resistencia a raltegravir; en el SINGLE seis pacientes en el brazo de EFV/TDF/FTC fallaron con mutaciones de resistencia asociadas a INNTI y uno desarrolló una mutación mayor a INTI.

Pacientes con fracaso del tratamiento previo, pero no expuestos a los inhibidores de la integrasa

En el ensayo internacional multicéntrico SAILING (ING111762), doble ciego, 719 adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR) fueron aleatorizados y recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día, o bien raltegravir 400 mg dos veces al día, con el tratamiento de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes (incluyendo por lo menos un agente plenamente activo). En el inicio, la mediana edad fue de 43 años, el 32% eran mujeres, el 50% no eran blancos, el 16% presentaba coinfección por hepatitis B y/o C, y el 46% era categoría C de los CDC. Todos los pacientes tenían al menos dos clases de resistencia a TAR, y el 49% de los sujetos tenía por lo menos resistencia a 3 clases de TAR en el momento basal.

Los resultados en la semana 48 (incluyendo los resultados de covariables basales clave) para el SAILING se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Respuesta en el estudio SAILING a las 48 semanas (algoritmo *Snapshot*, <50 copias/ml)

	Dolutegravir 50 mg una vez al día + TB N=354§	RAL 400 mg dos veces al día + TB N=361§
ARN VIH-1 <50 copias/ml	71%	64%
Diferencia de tratamiento ajustada‡	7,4% (IC 95%: 0,7%, 14,2%)	
No respuesta virológica	20%	28%
ARN VIH-1 <50 copias/ml por covariables basales		
Carga viral basal (copias/ml)		
≤50.000 copias/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)
>50.000 copias/ml	65/105 (62%)	50/107 (47%)
CD4+ basales (células/mm³)		
<50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 a <200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 a <350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥350	77/99 (78%)	71/98 (72%)
Tratamiento de base (TB)		
Puntuación de sensibilidad genotípica* <2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Puntuación de sensibilidad genotípica* =2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
Uso de DRV en tratamiento de base		
Sin uso DRV	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Con uso DRV con mutación IP primario	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Con uso DRV sin mutación IP primario	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Género		
Hombre	172/247 (70%)	156/238 (66%)
Mujer	79/107 (74%)	74/123 (60%)
Raza		
Blanca	133/178 (75%)	125/175 (71%)
Afro-americana/ Herencia africana/Otras	118/175 (67%)	105/185 (57%)
Edad (años)		
<50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
Subtipo de VIH		
Clado B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
Clado C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
Otro†	43/57 (75%)	42/67 (63%)
Aumento medio de linfocitos T CD4+ (células/mm ³)	162	153
‡ Ajustada por factores de estratificación basal. § 4 sujetos fueron excluidos de los análisis de eficacia debido a la integridad de los datos en un centro del ensayo. * La Puntuación de Sensibilidad Genotípica (GSS) se definió como el número total de TAR en el TB a los que un aislado viral de un sujeto mostró sensibilidad al inicio del estudio en base a pruebas de resistencia genotípica. † Otros subtipos incluidos: Complejo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos los demás <10.		

En el ensayo SAILING, la supresión virológica (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en el brazo de Tivicay (71%) fue estadísticamente superior al brazo de raltegravir (64%), en la semana 48 (p=0,03).

Estadísticamente fueron menos los sujetos con fracaso al tratamiento y aparición de resistencia al tratamiento con Tivicay (4/354, 1%) que con raltegravir (17/361, 5%) (p=0,003) (para más detalles ver la sección anterior “Resistencia *in vivo*”).

Pacientes con fracaso del tratamiento previo que incluía un inhibidor de la integrasa (y resistencia a los inhibidores de la integrasa)

En el ensayo VIKING-3 (ING112574), multicéntrico, abierto, de un solo brazo, pacientes adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con TAR, con fracaso virológico y evidencia actual o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, recibieron Tivicay 50 mg dos veces al día con el tratamiento de base en fracaso durante 7 días, pero con un TAR de base optimizado a partir del día 8. El ensayo incluyó 183 pacientes, 133 con resistencia a INI en el cribado y 50 sólo con evidencia histórica de resistencia (no en el cribado). Raltegravir/elvitegravir fue parte del actual tratamiento en fracaso en 98/183 pacientes (parte del tratamiento previo de fracaso en los demás). En condiciones basales, la mediana de edad de los pacientes fue de 48 años, el 23% eran mujeres, el 29% no eran blancos y el 20% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C. La mediana basal CD4+ era de 140 células/mm³, la mediana de duración previa del TAR era de 14 años y el 56% eran categoría C de los CDC. Los sujetos presentaban resistencias múltiples al TAR en el momento inicial: 79% tenía ≥ 2 INTI, 75% ≥ 1 INNTI y 71% ≥ 2 mutaciones mayores a IP; 62% tenían virus no-R5.

El cambio medio desde el inicio en el ARN del VIH en el día 8 (variable principal) fue -1,4 log₁₀ copias/ml (IC 95% -1,3 – -1,5log₁₀, p<0,001). La respuesta se asoció con un patrón de mutación INI basal, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Respuesta virológica (día 8) después de 7 días de monoterapia funcional, en pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, VIKING 3

Parámetros basales	DTG 50 mg BID N=88*		
	n	Media (SD) ARN VIH-1 log ₁₀ c/ml Plasmático	Mediana
Grupo con mutación derivada IN basal en tratamiento con RAL/EVG			
Mutación primaria distinta de Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Mutación secundaria Q148+1 ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Mutación secundaria Q148+ ≥ 2 ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
De 98 pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, 88 tenían mutaciones primarias detectables de INI al inicio y en el ARN VIH-1 plasmático del día 8 para la evaluación.			
^a Incluye mutaciones de resistencia primaria en la IN N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

En pacientes sin una mutación primaria detectada en el inicio (N=60) (es decir, cuando RAL/EVG no forma parte del tratamiento actual en fracaso) hubo una reducción de 1,63 log₁₀ en la carga viral en el día 8.

Después de la fase de monoterapia funcional, los sujetos tuvieron la oportunidad de volver a optimizar su tratamiento de base cuando fue posible. La tasa de respuesta global a lo largo de 24 semanas de tratamiento, 69% (126/183), generalmente se mantuvo durante 48 semanas con 116/183 (63%) de los pacientes con ARN VIH-1 <50copias/ml (ITT-E, algoritmo *Snapshot*). Cuando se excluyó a los pacientes que abandonaron el tratamiento por razones no relacionadas con la eficacia, y aquellos con desviaciones mayores del protocolo (dosificación incorrecta de dolutegravir, administración concomitante de medicación prohibida), es decir, "la población con resultados virológicos (VO)", la tasa de respuesta correspondiente fue del 75% (120/161, semana 24) y del 69% (111/160, semana 48).

La respuesta fue menor cuando la mutación Q148 estaba presente en el inicio y en particular en presencia de ≥ 2 mutaciones secundarias, Tabla 7. La puntuación de sensibilidad general (OSS) del tratamiento de base optimizado (TBO) no se asoció a la respuesta en la semana 24, ni con la respuesta de la semana 48.

Tabla 7: Respuesta por resistencia basal, VIKING-3. VO población (ARN VIH-1 <50 c/ml, algoritmo Snapshot)

	Semana 24 (N=161)					semana 48 (N=160)
Grupo con mutación IN derivada	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total
Sin mutación IN primaria ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutación primaria distinta a Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutación secundaria ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 +≥2 mutaciones secundarias ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

¹ Evidencia histórica o fenotípica sólo de resistencia INI.
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
OSS: resistencia genotípica y fenotípica combinada (Monogram Biosciences Net Assessment)

La mediana de cambio en el recuento inicial de linfocitos T CD4+ para VIKING-3, basado en datos observados, fue 61 células/mm³ en la semana 24 y 110 células/mm³ en semana 48.

En el ensayo VIKING-4 (ING116529), doble ciego, controlado con placebo, se aleatorizaron 30 pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados con TAR con resistencia genotípica primaria a INIs en el cribado, a recibir o bien 50 mg de dolutegravir dos veces diarias o bien placebo con el actual tratamiento en fracaso durante 7 días seguido por una fase abierta en la que todos los sujetos recibieron dolutegravir. En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 49 años, 20% eran mujeres, 58% no blancos y 23% tenían coinfección por hepatitis B y/o hepatitis C. La mediana basal de CD4+ fue 160 células/mm³, la mediana de la duración previa al TAR fue de 13 años y el 63% estaban en la categoría C de los CDC. Los sujetos mostraron múltiples resistencias de clase al TAR en el momento basal: 80% tenía mutaciones mayores ≥2 INTIs, 73% ≥ 1 INNTIs y 67% ≥ 2 IP; 83% no tenía virus R5. Dieciséis de los 30 sujetos (53%) albergaron virus Q148 al inicio del estudio. La variable principal en el día 8 mostró que 50 mg de dolutegravir dos veces al día fue superior al placebo, con una media ajustada de la diferencia de tratamiento para el cambio en ARN VIH-1 plasmático basal de -1,2 copias/ml log₁₀ (IC 95% -1,5 – -0,8 log₁₀ copias/ml, p=0,001). Las respuestas del día 8 en este ensayo controlado con placebo estuvieron totalmente en consonancia con las que se observaron en el VIKING-3 (no controlado con placebo), incluyendo categorías de resistencia a la integrasa basales. En la semana 48, 12/30 (40%) de los sujetos tuvieron <50 copias/ml de ARN VIH-1 (ITT-E, algoritmo Snapshot).

En un análisis combinado de VIKING-3 y de VIKING 4 (n=186, población VO), la proporción de sujetos con <50 copias/ml de ARN VIH-1 en la semana 48 fue 123/186 (66%). La proporción de sujetos con <50 copias/ml de ARN VIH-1 fue 96/126 (76%) para las mutaciones NO Q148, 22/41 (54%) para Q148I y 5/19 (26%) para Q148+≥2 mutaciones secundarias.

Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos, de seguridad, tolerabilidad y eficacia de Tivicay han sido evaluados en un ensayo multicéntrico Fase I/II de 48 semanas, abierto (P1093/ING112578), en tratamientos de combinación en niños experimentados naives a INIs y adolescentes (de 6 a menos de 18 años de edad) infectados por el VIH-1.

Los pacientes fueron estratificados por edad, siendo tratados con Tivicay (70 mg, como 35 mg dos veces al día, n = 1; 50 mg una vez al día, n = 5; 35 mg una vez al día, n = 6; 25 mg una vez al día, n = 8; y 20 mg una vez al día, n = 3) más TBO.

Tabla 8: Virología (algoritmo Snapshot) y actividad inmunológica del tratamiento para sujetos de 6 años y mayores en P1093

	TIVICAY ~1 mg/kg una vez al día + TBO	
	Cohorte I (12 a <18 años) (n=23)	Cohorte IIA (6 a <12 años) (n=23)
ARN VIH-1 <50 copias/ml a las 24 semanas, n (%)	16 (70%)	14 (61%)
ARN VIH-1 <50 copias /ml a las 48 semanas, n (%)	14 (61%)	-
ARN VIH-1 <400 copias /ml a las 24 semanas, n (%)	19 (83%)	18 (78%)
ARN VIH-1 <400 copias /ml a las 48 semanas, n (%)	17 (74%)	-
Sin respuesta virológica	6	3
Recuento de células CD4+		
Mediana de cambio desde el inicio, células/mm ³	84 ^a	209 ^b
Porcentaje de la mediana de cambio desde el inicio	5% ^a	8% ^b

^a 22 sujetos contribuyeron en los datos del recuento de células CD4 + en la semana 48

^b 21 sujetos contribuyeron en los datos del recuento de células CD4 + en la semana 24

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de ensayos realizados con Tivicay en pacientes pediátricos con infección por el VIH con edad comprendida entre las 4 semanas y menos de 6 años (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

No ha demostrado una bioequivalencia inequívoca entre 1 comprimido de 50 mg frente a 5 comprimidos de 10 mg. Por lo tanto, la dosis de 50 mg una vez al día no debe ser administrada como cinco comprimidos de 10 mg.

Absorción

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

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 AUC_(0-∞) de dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la C_{max} en un 46%, 52% y 67% y prolongó la T_{max} 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 Tivicay con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa (ver sección 4.2).

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 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.

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 cincuenta y tres 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 treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónido de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Interacciones medicamentosas

In vitro, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (CI50 > 50 µM) de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores (ver sección 4.5).

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

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~ 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. 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)

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log₁₀ en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

La modelización PK/PD utilizando datos combinados de ensayos clínicos en pacientes con resistencia en la integrasa sugieren que aumentar la dosis de 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día puede aumentar la eficacia de dolutegravir en pacientes con resistencia en la integrasa y con opciones de tratamiento limitadas debido a la resistencia multi clase avanzada. La proporción de respondedores (<50 copias/ml de ARN HIV-1) en la semana 24 fue predicha para aumentar entorno 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 Tivicay 50 mg da lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron Tivicay 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 Tivicay sobre una base de rangos de peso (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) en niños de al menos 6 años de edad pesando al menos 15 kg proporciona una exposición comparable a la observada en adultos (50 mg), con el menor rango de peso de 15 a < 20 kg correspondiente a 20 mg diarios.

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir.

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Mientras que la concentración total dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de Tivicay.

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa. En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un aclaramiento de dolutegravir un 32% más bajo y un AUC un 46% superior en comparación a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41).

Sexo

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos Fase IIb y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del sexo en la exposición a dolutegravir.

Raza

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

Coinfección con Hepatitis B o C

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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).

La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (27 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

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 AUC). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

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 ~ 17-20 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina
Povidona K29/32
Carboximetilalmidón sódico
Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico-parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172) (*para comprimidos de 25 mg y 50 mg*)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película

5 años.

Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película

4 años.

Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No tire el desecante.

Tivicay 25 mg y 50 mg comprimidos recubiertos con película

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) dotados con cierres de rosca a prueba de niños de polipropileno y una lámina de polietileno termosellado por inducción. Los frascos contienen 30 ó 90 comprimidos recubiertos con película.

Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada frasco contiene un desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002
EU/1/13/892/003
EU/1/13/892/004
EU/1/13/892/005
EU/1/13/892/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{DD/MM/YYYY}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos ,España.

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polonia.

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE 10 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película
dolutegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 10 mg de dolutegravir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Mantener el frasco perfectamente cerrado. No tire el desecante.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/892/003
EU/1/13/892/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tivicay 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO 10 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tivicay 10 mg comprimidos
dolutegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 10 mg de dolutegravir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Mantener el frasco perfectamente cerrado. No tire el desecante

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE 25 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película
dolutegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 25 mg de dolutegravir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/892/005
EU/1/13/892/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tivicay 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO 25 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tivicay 25 mg comprimidos
dolutegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 25 mg de dolutegravir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE 50 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película
dolutegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tivicay 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO 50 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tivicay 50 mg comprimidos
dolutegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película
Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película
Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película
dolutegravir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- 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 o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tivicay y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tivicay
3. Cómo tomar Tivicay
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tivicay
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tivicay y para qué se utiliza

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

Tivicay se usa para tratar la **infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)** en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, que pesen al menos 15 kg.

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

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tivicay

No tome Tivicay:

- si es alérgico a dolutegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está tomando otro medicamento llamado dofetilida (para tratar las afecciones cardíacas).

→ Si cree que algo de esto le aplica, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Esté atento a los síntomas importantes

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

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

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

→ **Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos” en la sección 4 de este prospecto.**

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo.

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

Niños

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

Toma de Tivicay con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome Tivicay con el siguiente medicamento:

- dofetilida, utilizada para tratar las **afecciones cardíacas**.

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

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

- metformina, para tratar la **diabetes**
- medicamentos llamados **antiácidos**, para tratar la **indigestión** y el **ardor de estómago**. **No tome un antiácido** durante las 6 horas antes de tomar Tivicay, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (*ver también sección 3*).
- suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos. **No tome un suplemento de calcio, suplemento de hierro o preparado multivitamínico** durante las 6 horas antes de tomar Tivicay, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (*ver también la sección 3*).
- etravirina, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la **infección por el VIH**
- rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras **infecciones bacterianas**
- fenitoína y fenobarbital, para tratar la **epilepsia**
- oxcarbazepina y carbamazepina, para tratar la **epilepsia** o el **trastorno bipolar**
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la **depresión**.

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

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

→ **Consulte a su médico** sobre los riesgos y beneficios de tomar Tivicay.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Se desconoce si los componentes de Tivicay pueden pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o pensando en la lactancia materna:

→ **Consulte con su médico inmediatamente.**

Conducción y uso de máquinas

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

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

3. Cómo tomar Tivicay

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

- La dosis recomendada es de un comprimido de 50 mg **una vez al día**; si está tomando además **otros medicamentos** (ver sección 2 de este prospecto), la dosis es de un comprimido de 50 mg **dos veces al día**; o
- **Para el tratamiento del VIH resistente** a otros medicamentos similares a Tivicay, la dosis recomendada de Tivicay es de un comprimido de 50 mg, **dos veces al día**.

Su médico decidirá cuál es la dosis correcta de Tivicay para usted.

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

La dosis de 50 mg debe tomarse como un solo comprimidos de 50 mg. No se debe tomar como cinco comprimidos de 10 mg.

Uso en niños y adolescentes

Los niños y adolescentes que pesen por lo menos 40 kg pueden tomar la dosis de adultos de un comprimido (50 mg), una vez al día. Tivicay no debe utilizarse en niños y adolescentes con **infección por el VIH resistente** a otros medicamentos similares a Tivicay.

Para niños de entre 6 y 12 años, su médico decidirá la dosis adecuada de Tivicay, dependiendo del peso del niño.

Medicamentos antiácidos

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

No tome un antiácido durante las 6 horas antes de tomar Tivicay, o por lo menos 2 horas después de tomarlo. Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, pueden tomarse al mismo tiempo que Tivicay.

→ Consulte con su médico para que le aconseje sobre qué medicamentos contra la acidez puede tomar con Tivicay.

Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos

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

No tome un suplemento de calcio o un suplemento de hierro o preparados multivitamínicos durante las 6 horas previas a la toma de Tivicay, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

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

Si toma más Tivicay del que debe

Si excede el número de comprimidos de Tivicay, **contacte con su médico o farmacéutico para que le asesore**. Si es posible, muéstreles la caja de Tivicay.

Si olvidó tomar Tivicay

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

→ **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con Tivicay

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Reacciones alérgicas

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

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

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

Efectos adversos muy frecuentes

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

- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas.

Efectos adversos frecuentes

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

- erupción cutánea
- picor (*prurito*)
- vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)

- molestias en el estómago (*abdomen*)
- insomnio
- mareo
- sueños anormales
- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- ansiedad
- falta de energía (*fatiga*)
- gases (*flatulencia*)
- aumento en el nivel de las enzimas del hígado
- aumento en el nivel de las enzimas producidas en los músculos (*creatinfosfoquinasa*).

Efectos adversos poco frecuentes

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

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

Si sufre algún efecto adverso

→ **Consulte a su médico.** Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos

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

Síntomas de infección e inflamación

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

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

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

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

Si tiene cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:

→ **Consulte a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

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

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

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

Si nota alguno de estos síntomas:

→ **Informe a su médico.**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tivicay

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y frasco después de CAD.

Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No tire el desecante. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Tivicay 25 mg y 50 mg comprimidos recubiertos con película

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tivicay

- El principio activo es dolutegravir. Cada comprimido contiene dolutegravir sódico equivalente a 10 mg, 25 mg o 50 mg de dolutegravir.
- Los demás componentes son manitol (E421), celulosa microcristalina, povidona, carboximetilalmidón sódico, estearil fumarato de sodio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco y para los comprimidos de 25 mg y 50 mg óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Tivicay 10 mg son blancos, redondos, biconvexos, grabados con “SV 572” en una cara y “10” en la otra. El frasco contiene un desecante para reducir la humedad. Una vez abierto mantenga el desecante en el frasco, no lo tire.

Los comprimidos recubiertos con película de Tivicay 25 mg son amarillo pálidos, redondos, biconvexos, grabados con “SV 572” en una cara y “25” en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película de Tivicay 50 mg son amarillos, redondos, biconvexos, grabados con “SV 572” en una cara y “50” en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película se suministran en frascos que contienen 30 ó 90 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España

o

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polonia.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viiivhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Τηλ: + 30 210 68 82 100

Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.