

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. Excipiente(s) con efecto conocido Cada comprimido de 10 mg contiene 1 mg de sodio. Cada comprimido de 25 mg contiene 2 mg de sodio. Cada comprimido de 50 mg contiene 4 mg de sodio. 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 pálido, 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 dolutegravir 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). **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 medicamentos 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 y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento. En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C. 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 antiépilepticos) (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 estándar 3a [CrCl₃] 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. **Lamivudina y dolutegravir** La pauta posológica de dos fármacos, dolutegravir 50 mg una vez al día y lamivudina 300 mg una vez al día, se investigó en dos grandes estudios aleatorizados y ciegos, GEMINI 1 y GEMINI 2 (ver sección 5.1). Esta pauta sólo es adecuada para el tratamiento de la infección por VIH-1 siempre que no se conozca ni se sospeche de una resistencia a los inhibidores de la integrasa o a la lamivudina.

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 (UGT1A1). 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* 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 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 a se incluyen en la Tabla 2 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración versus tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C_{max}", concentración al final del intervalo de dosificación como "C_t").

Tabla 2: Interacciones 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 _t ↓ 88%	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).
	Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	

Lopinavir/ritonavir + etravina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir + etravina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 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 _t ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 3% C _t ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 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 _t ↑ 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 _t ↓ 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 _t ↓ 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 estudiada)	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		

Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 8% Boceprevir ↔ (controles históricos)	No es necesario ajuste de dosis.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 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		
Antiarrítmicos		
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).
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 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.
Agentes antimicóticos azoles		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.
Antiácidos y suplementos		
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)	
Corticosteroides		

Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
Antidiabéticos		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% 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).
Antimicrobianos		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 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).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis.
Anticonceptivos orales		
Etilin 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.
Analgésicos		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 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** **Mujeres en edad fértil** Las mujeres en edad fértil (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir. Las MEEF que estén tomando dolutegravir deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. **Embarazo** Los datos preliminares de un estudio de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9 %) en madres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin dolutegravir (0,1 %). La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se sellan los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, dolutegravir no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa. Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales/para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual dolutegravir puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad del uso durante el segundo y tercer trimestre. Dolutegravir solo se debe utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto. En estudios de toxicología para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección 5.3). Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales. **Lactancia** Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en sangre. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH. **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** 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%). **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir, se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Tabla 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	Pensamientos suicidas*, 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
Trastornos Hepatitis hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatitis
	Raras	Fallo hepático agudo
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 creatinofosfoquinasa (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 el *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 y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **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 Cl₅₀ 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 Cl₅₀ 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 Cl₅₀ medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La Cl₅₀ 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 Cl₅₀ 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 a los 705 aislados clínicos. Resistencia *in vivo* En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INIs en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INI (n=1.118, seguimiento de 48-96 semanas). En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + lamivudina en los estudios GEMINI hasta la semana 48 (n=716), no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INI. En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa (ensayo SALLING), 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): L74I/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/I (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 el 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. La eficacia de dolutegravir en combinación con lamivudina en adultos viene avalada por los datos de la variable primaria en la semana 48 de dos estudios idénticos de no inferioridad GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543) de 148 semanas de duración, aleatorizados, multicéntricos y doble ciego. 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		SPRING-2	
	Dolutegravir 50 mg una vez al día + 2 INI N=411	RAL 400 mg dos veces al día + 2 INI 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/mm ³)				
<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				
Afro-americana/Herencia africana/Otras	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238/285 (84%)
	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)). En GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543), estudios idénticos aleatorizados, doble ciego, de 148 semanas, 1.433 adultos infectados con VIH-1, que no habían recibido tratamiento antiretroviral previo, fueron asignados al azar a una pauta de dos fármacos de dolutegravir 50 mg más lamivudina 300 mg una vez al día, o a una pauta de tres fármacos de dolutegravir 50 mg una vez al día con una dosis fija de TDF/FTC. Los sujetos se reclutaron con un cribado de ARN VIH-1 plasmático de 1.000 c/ml a ≤ 500.000 c/ml. Al inicio del estudio, en el análisis agrupado, la mediana de edad de los pacientes era de 33 años, un 15% eran mujeres, un 32% no blancos, un 6% tenían coinfección por hepatitis C y un 9% eran categoría 3 de los CDC. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaban infectados con un subtipo no B del VIH; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. La supresión virológica (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en el grupo de dolutegravir más lamivudina no fue inferior al grupo de dolutegravir más TDF/FTC a las 48 semanas, como se muestra en la Tabla 5. Los resultados del análisis agrupado estaban en línea con los de los estudios individuales, para los cuales se cumplió la variable primaria (diferencia en la proporción <50 copias/ml de ARN VIH-1 en plasma en la semana 48 según el algoritmo Snapshot). La diferencia ajustada fue de -2,6% (IC 95%: -6,7; 1,5) para GEMINI-1 y -0,7% (IC 95%: -4,3; 2,9) para GEMINI-2 con un margen de no inferioridad preespecificado del 10%.

Tabla 5: Respuesta en GEMINI 1 + 2 (algoritmo Snapshot, <50 copias/ml), datos agrupados.

	DTG + 3TC (N=716) n/N (%)	DTG + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Todos los pacientes	655/716 (91)	669/717 (93)
Diferencia ajustada -1,7% (IC95: -4,4; 1,1) ^a		
ARN VIH-1 por BL		
>100.000 copias/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
>100.000 copias/ml por CD4+	129/140 (92)	138/150 (92)
≤200 c/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 c/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
B	424/467 (91)	452/488 (93)
No-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebote hasta semana 48 ^b	6 (<1)	4 (<1)

Cambio medio desde el inicio en el recuento de CD4 a la semana 48, c/mm3	224	217
ª Ajustado por los factores de estratificación de BL: ARN VIH-1 en plasma (≤ 100.000 c/ml vs > 100.000 c/ml) y recuento de células CD4+ (≤ 200 células/mm ³ vs > 200 células/mm ³). ¢ Niveles de ARN VIH-1 plasmático confirmados a ≥ 200 copias/ml después de la supresión confirmada anterior a < 200 copias/ml.		

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 a 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. En los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2 no se observaron casos de aparición de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI a lo largo de 48 semanas, en ninguno de los brazos DTG + 3TC o del comparador DTG + TDF/FTC. **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 6.

Tabla 6: 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 Con uso DRV sin mutación IP primario	58/68 (85%) 50/72 (69%)	50/75 (67%) 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 - -1,5 log₁₀, $p<0,001$). La respuesta se asoció con un patrón de mutación INI basal, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7: 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/Ra	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Mutación secundaria Q148+1b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Mutación secundaria Q148+2 [‡]	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. Incluye mutaciones de resistencia primaria en la IN N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q bMutaciones 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 < 50 copias/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 8. 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 8: Respuesta por resistencia basal, VIKING-3. VO población (ARN VIH-1 < 50 c/ml, algoritmo Snapshot)

Grupo con mutación IN derivada	Semana 24 (N=161)					semana 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total
Sin mutación IN primaria [‡]	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutación primaria distinta a Q148H/K/R2	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutación secundaria [§]	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 +2 mutaciones secundarias [§]	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

[‡]Evidencia histórica o fenotípica sólo de resistencia INI.

[§]N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

[¶]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 INTI, 73% ≥ 1 INNTI 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 (IT-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 9: 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 (%)		
ARN VIH-1 <50 copias /ml a las 48 semanas, n (%)	16 (70%)	14 (61%)
ARN VIH-1 <400 copias /ml a las 24 semanas, n (%)	14 (61%)	-
ARN VIH-1 <400 copias /ml a las 48 semanas, n (%)	19 (83%)	18 (78%)
Sin respuesta virológica	6	3
Recuento de células CD4+ Mediana de cambio desde el inicio, células/mm3 Porcentaje de la mediana de cambio desde el inicio	84% 5% ^a	20% 8% ^a

^a22 sujetos contribuyeron en los datos del recuento de células CD4 + en la semana 48 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). No hay datos disponibles sobre el uso de dolutegravir más lamivudina como pauta de dos fármacos en pacientes pediátricos. **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_t 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 ralentizaron 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 radioactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radioactividad 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 una pauta 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 CL50). 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 glucuronido 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 glucuronido 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 (CL50 > 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 OATP1B1, OATP1B3 o OCT1. **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 (ING11521) 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 + 22 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 + 22 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 (CL_{cr} <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 co-infección 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 posdestete. 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-umbrales 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 Período 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. No ingiera 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 BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Países Bajos **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 Fecha de la última revalidación: 21 septiembre 2018 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Marzo 2019 **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento de Uso Hospitalario. **Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 715365)** P.V.L.: 115,00 € P.V.P.: 160,91 € P.V.P. IVA: 167,35 € Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 715366) P.V.L.: 287,50 € P.V.P.: 338,41 € P.V.P. IVA: 351,95 € **Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 701414)** P.V.L.: 575,00 € P.V.P.: 630,91 € P.V.P. IVA: 656,15 € La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.