



Producto: Dolufevir 50
Presentación: Comprimidos Recubiertos
País/es: Argentina

Versión el proceso interno
P01

Material: IPP
Medida: 180 x 250
Código de Material Nuevo: 125259-00
Código Visual: 11 - 17 - 21
Código de Material Anterior: 125190-00
Soporte: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Color: Negro

Referencias (No imprimir Fleto)
Cotas

Proceso#	Fecha-Sector	Modificaciones Realizadas
P00		Cambio de imagen
P01	09-05-2023 / RA	Modificaciones
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

180 mm

Knight

Dolufevir® 50

Dolutegravir 50 mg

Vía oral
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada
Información para el paciente

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico. Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual, no se lo recomiende a otras personas. Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

1- Composición

Cada comprimido recubierto contiene: Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) 50 mg
Excipientes: Manitol, Celulosa Microcristalina, Povidona, Almidón Glicolato de Sodio, Estearil Fumarato de Sodio, Óxido de Hierro Amarillo (CI N 77492), Alcohol Polivinílico*, Dióxido de Titanio*, Polietilenglicol*, Talco*
*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

2- ¿Qué es Dolufevir® 50 (Dolutegravir) y para qué se utiliza?

Dolufevir® 50 (Dolutegravir) contiene como principio activo Dolutegravir. Dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados inhibidores de la integrasa (INIs). Dolufevir® 50 (Dolutegravir) está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años y que pesen al menos 20 kg infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Dolufevir® 50 (Dolutegravir) 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 Dolufevir® 50 (Dolutegravir) de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad de su tratamiento. Dolufevir® 50 (Dolutegravir) 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.

3- ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dolufevir® 50 (Dolutegravir) y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar Dolufevir® 50 (Dolutegravir)?

No tome Dolufevir® 50 (Dolutegravir) si:

- es alérgico a Dolutegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 1).
- está tomando otro medicamento llamado Fampridina (también conocido como Dalfampridina; utilizado para tratar la esclerosis múltiple).
- Si cree que algo de esto le aplica, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

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 Dolufevir® 50 (Dolutegravir) (o su hijo, si es el paciente).

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 antiviral 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 20 kg o con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolutegravir.

Toma de Dolufevir® 50 (Dolutegravir) con otros medicamentos

Informe a su médico acerca de los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas o suplementos herbales. Esto incluye medicamentos a base de plantas y otros medicamentos que haya comprado sin receta.

No tome Dolufevir® 50 (Dolutegravir) con el siguiente medicamento:

- Fampridina (también conocido como Dalfampridina), utilizado para tratar la esclerosis múltiple. Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Dolufevir® 50 (Dolutegravir), o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. Dolufevir® 50 (Dolutegravir) 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 Dolufevir® 50 (Dolutegravir), o por lo

menos 2 horas después de tomarlo.

- 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 Dolufevir® 50 (Dolutegravir), o por lo menos 2 horas después de tomarlo.
- 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.
- Oxcarbamazepina 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 si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir ajustar su dosis o que usted necesite chequeos adicionales.

Medicamentos antiácidos

Algunos antiácidos que contienen calcio o magnesio pueden disminuir la absorción del Dolufevir® 50 en su cuerpo y hacer que éste sea menos eficaz.

No tome antiácidos durante las 6 horas antes de tomar Dolufevir® 50 (Dolutegravir), 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 Dolufevir® 50 (Dolutegravir). Consulte con su médico para que le aconseje sobre qué medicamentos contra la acidez puede tomar con Dolufevir® 50 (Dolutegravir).

Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos

Los suplementos de calcio, los suplementos de hierro o los preparados multivitamínicos pueden disminuir la absorción de Dolufevir® 50 (Dolutegravir) 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 Dolufevir® 50 (Dolutegravir), 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 Dolufevir® 50 (Dolutegravir).

Embarazo

De confirmarse un embarazo en el primer trimestre mientras está en tratamiento con Dolutegravir, el médico valorará con usted los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Dolutegravir.

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte también a su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Dolufevir® 50 (Dolutegravir). Su médico revisará su tratamiento. No interrumpa el tratamiento con Dolufevir® 50 (Dolutegravir) sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

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. Una pequeña cantidad de los componentes de Dolufevir® 50 (Dolutegravir) pueden pasar a la leche materna. Si piensa o desea amamantar, consulte con su médico.

Conducción y uso de máquinas

Dolufevir® 50 (Dolutegravir) 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 este medicamento no le afecta.

4- ¿Cómo tomar Dolufevir® 50 (Dolutegravir)?

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

- La dosis recomendada es de un comprimido de 50 mg una vez al día.
- En algunas situaciones la dosis indicada puede ser 50 mg dos veces al día.
- Para el tratamiento del VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolufevir® 50 (Dolutegravir), la dosis recomendada de Dolufevir® 50 (Dolutegravir) es de un comprimido de 50 mg, dos veces al día.

Su médico decidirá cuál es la dosis correcta de Dolufevir® 50 (Dolutegravir) para usted.

Trague el comprimido con un poco de líquido. Dolufevir® 50 (Dolutegravir) se puede tomar con o sin alimentos. Cuando tome Dolufevir® 50 (Dolutegravir) dos veces al día, su médico le puede aconsejar que lo tome con alimentos.

No se quede sin los comprimidos de Dolufevir® 50 (Dolutegravir). El virus en su sangre puede volverse resistente a otros medicamentos contra el VIH-1, si interrumpe Dolutegravir aún por cortos periodos de tiempo. Cuando note que tiene pocas unidades, llame a su médico para obtener un nuevo envase.

Uso en niños y adolescentes

Niños y adolescentes de 12 años y mayores

La dosis recomendada de Dolutegravir en niños y adolescentes (de 12 a menos de 18 años y un peso de al menos 20 kg), es de un comprimido (50 mg) una vez al día. Dolufevir® 50 (Dolutegravir) no debe utilizarse en niños y adolescentes con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolufevir® 50 (Dolutegravir) (Dolutegravir).

Niños de 6 a menos de 12 años de edad

Para niños de 6 a menos de 12 años de edad, su médico decidirá la dosis adecuada de Dolutegravir, dependiendo del peso del niño.

La dosis en niños de 6 a menos de 12 años de edad que pesan 20 kg o más es de un comprimido (50 mg) una vez al día.

Dolufevir® 50 (Dolutegravir), por su concentración y forma farmacéutica, no puede dosificarse en niños de 6 a menos de 12 años con peso corporal menor a 20 kg debido a que requieren dosis inferiores a un comprimido (50 mg) de Dolufevir® 50 (Dolutegravir).

Dolufevir® 50 (Dolutegravir) no debe utilizarse en niños con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolufevir® 50 (Dolutegravir) (Dolutegravir).

250 mm



Si toma más Dolufevir® 50 (Dolutegravir) del que debiera

Si excede el número de comprimidos de Dolufevir® 50 (Dolutegravir), contacte con su médico o concurra a la guardia del hospital más cercano.

Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

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

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna): Tel: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel: (011)4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar Dolufevir® 50 (Dolutegravir)

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Pero si quedan menos de 4 horas para su próxima dosis, sáltese 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 una dosis olvidada.

No interrumpa el tratamiento con Dolufevir® 50 (Dolutegravir)

Tome Dolufevir® 50 (Dolutegravir) hasta que su médico se lo indique. No deje de tomarlo a menos que su médico se lo aconseje.

5- ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Dolufevir® 50 (Dolutegravir)?

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 Dolufevir® 50 (Dolutegravir) 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 Dolutegravir. Los signos incluyen:

- erupción cutánea
- 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 indicarle que deje de tomar Dolufevir® 50 (Dolutegravir).

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 entre 1 en 10 y 1 en 100 personas:

- erupción cutánea
- picazón (prurito)
- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- insomnio
- mareo
- sueños anormales
- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- ansiedad
- gases (flatulencia)
- aumento en el nivel de las enzimas del hígado
- aumento en el nivel de las enzimas musculares

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar entre 1 en 100 y 1 en 1.000 personas:

- inflamación del hígado (hepatitis)
- pensamiento o ideación suicida (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)
- dolor articular
- dolor muscular

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar entre 1 en 1.000 y 1 en 10.000 personas:

- insuficiencia hepática (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina inusualmente oscura)
- aumento de bilirrubina (prueba de función del hígado) en su sangre
- suicidio (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental)

Informe a su médico de inmediato si experimenta algún problema de salud mental (consulte también otros problemas de salud mental que aparecen más arriba).

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", y no haber sido detectadas por el sistema inmune 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 cardiacos 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.

Peso, lípidos en sangre y efectos de glucosa en sangre

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Esto está parcialmente relacionado con la recuperación de la salud y el estilo de vida, y en el caso de los lípidos en sangre, a veces con los medicamentos frente al VIH. Su médico evaluará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos

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

6- ¿Cómo conservar Dolufevir® 50 (Dolutegravir)?

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

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños.

7- Información adicional

Presentación

Frascos conteniendo 30 o 90 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este prospecto resume la información más importante de Dolufevir® 50 (Dolutegravir), para más información y ante cualquier duda consulte con su médico.

Fecha de última revisión: mayo de 2022.



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 59.315.

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**
Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

125259-00



Efavirenz	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 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.
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 administra 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.
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.

Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.

Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ ABC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con Atazanavir debido a la falta de datos.
Atazanavir/Ritonavir	Dolutegravir ↑ ABC ↓ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con Atazanavir debido a la falta de datos.

Tipranavir/Ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 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.
Fosamprenavir/ Ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 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.
Darunavir/Ritonavir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _s ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/Ritonavir	Dolutegravir ↔ ABC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C _s ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis.

Otros agentes antivirales		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 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		
Bloqueantes de canales de potasio		
Fampridina (también conocido como DalFampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de Dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de Fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la coadministración. La administración concomitante de Fampridina con Dolutegravir está contraindicada.

Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 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.
Oxcarbamazepina 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 un 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 ↓ ABC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto de la administración de Dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C _s ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C _s ↓ 56%	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).
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C _s ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	

Corticosteroides		
Prednisona	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 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 ABC ↓ 79% C _{max} ↓ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de Dolutegravir dos veces al día: Metformina ABC ↑ 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.

Antimicobacterianos		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada 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.
Rifabutina	Dolutegravir ↔ ABC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis.

Anticonceptivos orales		
Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ABC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ ABC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progestorona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con Dolutegravir.

Analgésicos		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ ABC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad
Fertilidad
No existen datos sobre los efectos de Dolutegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Según estudios publicados en animales, no indican efectos de Dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil (MEEF) deben recibir asesoramiento sobre el potencial riesgo de que se produzcan defectos del tubo neural con Dolutegravir (*ver más abajo*), incluyendo la consideración de medidas anticonceptivas efectivas. Si una mujer planea quedarse embarazada, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Dolutegravir .

Datos preclínicos sobre seguridad (mutagénesis, carcinogénesis y toxicidad embriofetal)
Según estudios publicados, Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo de micronúcleos en roedores *in vivo*. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas. Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el ABC). La administración oral de Dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (27 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el ABC). La administración oral de Dolutegravir a conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el ABC). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasas/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó con dosis de 1000 mg/kg (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el ABC). En un estudio publicado de toxicidad juvenil en ratas, la administración de Dolutegravir dio lugar a dos muertes de crías a dosis de 75 mg/kg/día. Durante el periodo predestete del tratamiento, la ganancia de peso medio corporal disminuyó en este grupo de edad, persistiendo esta disminución a lo largo de todo el estudio para las hembras

durante el periodo de postdestete. La exposición sistémica a Dolutegravir en esta dosis (basada en el ABC) fue aproximadamente 17-20 veces más alto que en los seres humanos a la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos. En el estudio de desarrollo pre/ post-almorbamiento 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 publicados de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de Dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 21 y 0,82 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en las ABC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m² son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 15 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 5 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.

Embarazo y lactancia
Embarazo
Según bibliografía publicada, en un estudio de farmacovigilancia se observó un pequeño aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,19 %; IC 95% 0,09%, 0,40%) en madres expuestas a Dolutegravir en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin Dolutegravir (0,11 %; IC 95% 0,07%, 0,17%). La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se sellan los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a Dolutegravir en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Si se confirma un embarazo en el primer trimestre mientras está en tratamiento con Dolutegravir, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Dolutegravir frente a cambiar a otro régimen antirretroviral teniendo en cuenta la edad gestacional y el periodo crítico de desarrollo del defecto del tubo neural. Más de 1000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales/para el feto. Dolutegravir se puede utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto. En estudios de toxicología para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural. Se demostró que Dolutegravir atraviesa la placenta en animales.

Lactancia
Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeña cantidad. No hay datos suficientes sobre los efectos de Dolutegravir en recién nacidos/lactantes. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

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

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con Dolutegravir, se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000.000), muy raras (<1/10.000).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Síndrome de Reconstrucción Inmune **
	Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Sueños anormales
	Frecuentes	Depresión
	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Crisis de angustia
	Poco frecuentes	Ideas o intentos de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica).
	Raras	Suicidio consumado (especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica).
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Flatulencia
	Frecuentes	Dolor abdominal alto
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
	Poco frecuentes	Hepatitis
	Raras	Fallo hepático agudo, incremento de bilirrubina (en combinación con aumento de transaminasas)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgias
	Poco frecuentes	Mialgias
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Elevaciones de creatinfosfoquinasa (CPK)

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

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

Coinfección con Hepatitis B o C
En estudios clínicos se permitió incluir pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas

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

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

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

Población pediátrica
En base a los limitados datos disponibles , no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial: Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247 Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna): Tel: (011) 4300-2115 Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel: (011)4654-6648/4658-7777

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

PRESENTACIÓN
Frascos conteniendo 30 o 90 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha de última revisión: mayo de 2022



Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud de la Nación. Certificado Nº 59.315.

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**
Av. Brig. Gen. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

000000-R