
Tivicay

Versión GDSv22-IPIv21

Tivicay

Dolutegravir

Composición Cualitativa y Cuantitativa

- 10 mg - Tabletas de color blanco, redondas, biconvexas, marcadas con 'SV 572' de un lado y '10' del otro lado.
 - 25 mg - Tabletas de color amarillo pálido, redondas, biconvexas, marcadas con 'SV 572' de un lado y '25' del otro lado.
 - 50 mg - Tabletas de color amarillo, redondas, biconvexas, marcadas con 'SV 572' de un lado y '50' del otro lado.
- Cada tableta contiene 10 mg, 25 mg, o 50 mg de dolutegravir (como dolutegravir sódico).

Información Clínica

Indicaciones

Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 6 años de edad.

Dosis y Administración

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas.

Posología

El tratamiento con **TIVICAY** debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por HIV.

TIVICAY está disponible como tabletas recubiertas para pacientes de por lo menos 6 años de edad y con un peso de por lo menos 14 kg

TIVICAY puede tomarse con o sin alimentos.

Método de Administración

Adultos

Pacientes Infectados con HIV-1 sin Resistencia a la Clase Integrasa

La dosis recomendada de **TIVICAY** es de 50 mg una vez al día.

Pacientes Infectados con HIV-1 con Resistencia a la Clase Integrasa (Documentada o Sospechada Clínicamente)

La dosis recomendada de **TIVICAY** es de 50 mg dos veces al día. La decisión para usar **TIVICAY** en tales pacientes debe basarse en el patrón de resistencia a la integrasa (véase Estudios clínicos).

Adolescentes

En pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de integrasas, (12 a menos de 18 años de edad y con peso mayor o igual a 40 kg), la dosis recomendada de **TIVICAY** es de 50 mg una vez al día.

No existen suficientes datos para recomendar una dosis de **TIVICAY** en adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de 18 años de edad.

Niños de por lo menos 6 años y con un peso de por lo menos 14 kg

En pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase de la integrasa, la dosis recomendada de **TIVICAY** en niños (de 6 a menores de 12 años de edad) está determinada de acuerdo al peso corporal del niño. Las dosis recomendadas de acuerdo al peso corporal se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 1.- Recomendaciones de dosis para tabletas recubiertas en niños de por lo menos 6 años de edad y con un peso de por lo menos 14 kg

Peso corporal (kg)	Dosis
14 a menos de 20	40 mg una vez al día (Tomado en cuatro tabletas recubiertas de 10 mg)
20 o más	50 mg una vez al día

Para reducir el riesgo de ahogamiento, no trague más de una tableta a la vez.

No existen suficientes datos sobre seguridad y eficacia disponibles como para recomendar una dosis de **TIVICAY** en niños menores de 6 años o que pesen menos de 14 kg.

No existen suficientes datos para recomendar dosificación de **TIVICAY** en niños con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Ancianos

Existen datos disponibles limitados sobre el uso de **TIVICAY** en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes (ver *Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes*).

Insuficiencia Renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina (CrCl) <30 mL/min, que no estén en diálisis). Existen limitados datos disponibles sobre sujetos sometidos a hemodiálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en esta población (ver *Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes*).

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C) (ver *Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes*).

Contraindicaciones

TIVICAY no debe ser administrado al mismo tiempo con medicinas de ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos de transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero sin limitarse a dofetilide, pilisicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina, ver Interacciones).

TIVICAY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo **TIVICAY**, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda **TIVICAY** y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado. El retraso para suspender el tratamiento con **TIVICAY** u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que ponga en riesgo la vida.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son reinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (P. carinii). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces, puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al momento de iniciar el tratamiento con **TIVICAY**. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B (relacionado con los lineamientos del tratamiento) al iniciar un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados por hepatitis B (ver *Reacciones adversas*).

Infecciones Oportunistas

Los pacientes que reciben **TIVICAY** o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

Interacción Farmacológica

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de **TIVICAY**, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de **TIVICAY** (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).

La dosis recomendada de **TIVICAY** para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan (ver *Interacciones*). En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día.

TIVICAY no debe co administrarse con anticídidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre **TIVICAY** 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (ver *Interacciones*).

Se recomienda administrar **TIVICAY** 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrados con alimentos (ver *Interacciones*).

TIVICAY incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina para mantener el control glucémico (ver *Interacciones*).

Interacciones

Efecto de Dolutegravir sobre la Farmacocinética de otros Agentes

In vitro, dolutegravir no demostró un efecto directo, ni inhibición leve (IC₅₀> 50 µM) de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina bifosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4. Basados en estos datos, no se espera que **TIVICAY** afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (ej., transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes contra la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norelgestimato y etinil estradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal 2 de cationes orgánicos (OCT2) (IC₅₀ = 1.93 µM), bombas de exclusión multidroga y toxinas (MATE por sus siglas en inglés) 1 (IC₅₀ = 6.34 µM) y MATE2-K (IC₅₀ = 24.8 µM). La exposición a dolutegravir administrado in vivo, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de los sustratos del MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (por ejemplo dofetilide, pilisicainida, fampridina [también conocida como dalfampridina] o metformina) (ver Tabla).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores basolaterales renales: el anión transportador orgánico (OAT) 1 (IC₅₀ = 2.12 µM) y el OAT3 (IC₅₀ = 1.97 µM). Sin embargo, in vivo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética de los sustratos OAT tenofovir y para-aminohipurato, y por lo tanto tuvo baja propensión a causar interacciones medicamentosas vía inhibición de los transportadores OAT.

Efecto de otros Agentes sobre la Farmacocinética de Dolutegravir

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo del UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen dichas enzimas o transportadores pueden, en teoría, disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de **TIVICAY**.

La coadministración de **TIVICAY** y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos (OATP1B1, OATP1B3 u OCT1); por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina y tipranavir combinados con ritonavir, disminuyeron, cada uno, las concentraciones plasmáticas de dolutegravir de forma significativa, y se requiere ajustar la dosis de **TIVICAY** a 50 mg dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado por la coadministración de los inhibidores del CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir cuando se coadministra con etravirina y con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir combinado con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de **TIVICAY** (ver Tabla). Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor del UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutin, daclatasvir y omeprazol, no tuvieron un efecto, o presentaron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de dolutegravir, por lo que no se requiere ajustar la dosis de **TIVICAY** cuando se coadministra con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se muestran en la Tabla . Las recomendaciones están basadas en los estudios de interacción farmacológica o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción, y al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de eficacia.

Tabla 2.- Interacciones farmacológicas

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes Antivirales Anti-HIV-1		
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirina (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% ETR ↔	Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministre con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. TIVICAY no debe utilizarse con etravirina sin la coadministración de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a inducción enzimática, lo cual no ha sido estudiado. Probablemente el efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir es similar o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con nevirapina. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% TPV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con tipranavir/ritonavir. En

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
	RTV ↔	pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero basados en datos limitados, no ocasionó disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes sin tratamiento previo con INI. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor del CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _t ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en una forma clínicamente relevante. No es necesario ajustar dosis.
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38%	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido: Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _t ↑ 19%	Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilida o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad que ponga en riesgo la vida causada por una concentración elevada de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento de la concentración plasmática de fampridina mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar alternativas para la carbamazepina en donde sea posible para los pacientes resistentes a INI.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de san juan	Dolutegravir ↓	La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de reducir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no se ha estudiado. El efecto de estos inductores metabólicos sobre la exposición al dolutegravir probablemente es similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar combinaciones alternativas que no incluyen estos inductores metabólicos donde sea posible en pacientes resistentes a INI.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	No se ha estudiado esta interacción. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una reducción clínicamente significativa en el

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
		dolutegravir. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La coadministración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda que se administre TIVICAY 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contengan cationes polivalentes.
Suplementos con calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda que TIVICAY se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo calcio. Si se administra con alimentos, TIVICAY puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con calcio.
Suplementos con hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda que TIVICAY se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo hierro. Si se administra con alimentos, TIVICAY puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con hierro.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se coadministra con 50 mg QD de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se coadministra con 50 mg BID de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	La coadministración de TIVICAY aumenta la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie o suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse alternativas a la rifampicina a pacientes resistentes a INI.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y Norgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _t ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 7%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de Etinilestradiol y norgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se coadministran con TIVICAY .
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se coadministra con TIVICAY .
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ningún ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C_{max} = concentración máxima observada, C_t = concentración al final del intervalo de dosificación

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de **TIVICAY** sobre la fertilidad en hombres y mujeres. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad en machos y hembras (ver *Información preclínica*).

Embarazo

TIVICAY puede utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Dos amplios estudios de vigilancia de resultados del parto en Botswana (Tsepamo) y Eswatini, que en conjunto incluyen a más de 14,000 mujeres que tomaban regímenes que contenían dolutegravir en el momento de la concepción, no muestran un aumento del riesgo de malformaciones del tubo neural con la exposición a dolutegravir en el momento de la concepción. Los datos del estudio Tsepamo no muestran diferencias significativas en la prevalencia de malformaciones del tubo neural en bebés cuyas madres estuvieron expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con las que tomaban regímenes antirretrovirales sin dolutegravir en el momento de la concepción o en comparación con mujeres sin HIV. Los datos del estudio Eswatini muestran tasas similares de malformaciones del tubo neural entre los bebés cuyas madres tomaban dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con las mujeres sin HIV. Estos estudios refutan una conclusión inicial de un análisis preliminar del estudio Tsepamo, que sugería un posible aumento del riesgo. Los datos analizados hasta la fecha a partir de estos estudios y otras fuentes no apoyan una relación causal entre dolutegravir y las malformaciones del tubo neural.

En el estudio Tsepamo, que incluye más de 9,460 exposiciones a dolutegravir en el momento de la concepción, la prevalencia de malformaciones del tubo neural en bebés nacidos de mujeres que tomaban dolutegravir en el

momento de la concepción fue del 0.11%. Esta prevalencia fue la misma que la de los regímenes que no contenían dolutegravir (0.11%), y no varió significativamente de la prevalencia en bebés nacidos de mujeres sin HIV (0.07%).

En el estudio Eswatini, que incluye más de 4,800 exposiciones a dolutegravir en el momento de la concepción, la prevalencia de malformaciones del tubo neural en bebés nacidos de mujeres que tomaban dolutegravir en el momento de la concepción fue del 0.08%, la misma que en bebés nacidos de mujeres sin HIV (0.08%).

La incidencia de malformaciones del tubo neural en la población general es de 0.5 a 1 caso por cada 1000 nacidos vivos. La prevalencia de malformaciones del tubo neural en bebés nacidos de mujeres que tomaban dolutegravir en el momento de la concepción en estos dos estudios no varió significativamente de la tasa de referencia en mujeres sin HIV, ni de otros grupos de exposición al tratamiento antirretroviral.

Los datos analizados del Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR) en más de 870 exposiciones a dolutegravir en el primer trimestre del embarazo no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas mayores en comparación con la tasa de referencia (ver Estudios clínicos).

Más de 1000 resultados de exposición en el segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas no presentan evidencia del incremento en el riesgo de resultados adversos de partos.

En estudios de toxicidad reproductiva animal, no se identificaron resultados adversos en el desarrollo, incluyendo malformaciones del tubo neural. (ver *Información preclínica*).

Dolutegravir atraviesa fácilmente la placenta en humanos. En mujeres embarazadas con HIV, la mediana (rango) de las concentraciones de dolutegravir en el cordón umbilical fetal fue de 1.28 (1.21 a 1.28) veces mayor en comparación con las concentraciones plasmáticas perifericas maternas.

No hay información suficiente sobre los efectos de **TIVICAY** en neonatos.

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que siempre que sea posible, las mujeres infectadas con HIV no lacten a sus hijos para evitar la transmisión del HIV. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. En un estudio aleatorizado, abierto, en el que a mujeres embarazadas infectadas con HIV sin tratamiento previo, se les administró un régimen basado en dolutegravir hasta 2 semanas posparto, la mediana (rango) de la relación de dolutegravir en la leche y el plasma maternos fue de 0.033 (0.021 a 0.050).

Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de **TIVICAY** sobre el desempeño al manejar o la capacidad para utilizar maquinaria. Debe tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de **TIVICAY** al considerar la capacidad del paciente para manejar o utilizar maquinaria.

Reacciones Adversas

Datos de Estudios Clínicos

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase IIb y Fase III, se enlistan abajo mediante clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100 y <1/10), poco comunes (≥1/1000 y <1/100), raras (≥1/10000 y <1/1000) y muy raras (<1/10000), incluyendo reportes aislados.

Tabla 3.- Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmune	Poco común	Hipersensibilidad (ver <i>Advertencias y precauciones</i>)
	Poco común	Síndrome de reconstitución inmune (ver <i>Advertencias y precauciones</i>)
Trastornos psiquiátricos	Comunes	Insomnio
	Comunes	Sueños anormales
	Común	Depresión
	Común	Ansiedad
	Poco común	Ideación suicida*, intento de suicidio* *particularmente en pacientes con historia de depresión o padecimientos psiquiátricos
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Cefalea
	Comunes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Náusea
	Muy comunes	Diarrea
	Comunes	Vómito
	Comunes	Flatulencia
	Comunes	Dolor abdominal superior
	Comunes	Dolor abdominal
	Comunes	Malestar abdominal
	Comunes	Hepatitis
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Comunes	Erupción
	Comunes	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes	Fatiga

El perfil de seguridad fue similar en poblaciones de pacientes sin tratamiento previo, en los pacientes con tratamiento previo (y sin tratamiento con integrasas), y en pacientes resistentes a integrasas.

Cambios en análisis químicos de laboratorio

Ocurrieron aumentos de creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con **TIVICAY**, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. En pacientes sin tratamiento previo, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 µmol/L (rango: -53 µmol/L a 54.8 µmol/L) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables según el NRTI de base, y fueron similares en pacientes con tratamiento previo. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (ver Farmacodinámica – Efectos sobre la función renal).

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1) (ver Farmacocinética – Metabolismo).

Con el tratamiento con dolutegravir, también se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con ejercicio.

Población pediátrica

En base a los datos limitados en niños y adolescentes (6 a menos de 18 años de edad), no se observaron tipos adicionales de reacciones adversas distintas a las observadas en la población adulta.

Coinfección con Hepatitis B o C

En los estudios de Fase III, se permitió reclutar pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C, siempre y cuando sus pruebas de función hepática en la basal no excedieran 5 veces el límite superior de lo normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, fue similar al observado en pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento. Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con coinfección por hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con **TIVICAY**, particularmente en aquellos cuyo tratamiento anti-hepatitis B fue suspendido (ver *Advertencias y precauciones*).

Datos Post Comercialización

Tabla 4.- Reacciones adversas post comercialización

Trastornos Hepatobiliares	Raros	Insuficiencia hepática aguda*
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco común	Artralgia Mialgia
Investigaciones	Común	Aumento de peso

*Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un régimen conteniendo dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos no es clara.

Sobredosis

Síntomas y Signos

Actualmente existe una experiencia limitada con la sobredosis de **TIVICAY**.

La experiencia limitada con dosis únicas más altas (hasta de 250 mg en sujetos sanos), no mostró síntomas ni signos específicos, distintos a los enlistados en las reacciones adversas.

Tratamiento

El manejo posterior debe ser como esté indicado clínicamente o en base a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de **TIVICAY**. Si ocurre una sobredosis, el paciente debe ser tratado con un monitoreo adecuado según sea necesario. Debido a que dolutegravir presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine mediante hemodiálisis.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinámica

Código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, Otros antivirales.

Código ATC: J05AJ03

Mecanismo de Acción

TIVICAY inhibe la unión de la integrasa del HIV uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de integración y transferencia de la hebra del ácido desoxirribonucleico retroviral (DNA), el cual es esencial para el ciclo de replicación del HIV. Los estudios bioquímicos de transferencia de cadenas usando sustrato purificado de integrasa HIV-1 y DNA pre-procesado resultó en valores IC50 de 2.7 nM y 12.6 nM. In vitro, dolutegravir se disocia lentamente del sitio activo del complejo integrasa-DNA salvaje (t_{1/2} 71 horas).

Efectos Farmacodinámicos

En un estudio aleatorizado de rango de dosis, los sujetos infectados con HIV-1 tratados con monoterapia con **TIVICAY** (ING11521), mostraron una actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con disminuciones medias desde la basal el día 11 del RNA de HIV-1 de 1.5, 2.0, y 2.5 log₁₀ para dolutegravir 2 mg, 10 mg, y 50 mg una vez al día, respectivamente. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

Actividad Antiviral en Cultivo Celular

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) infectadas con la cepa HIV-1 BaL o con la cepa HIV-1 NL432, mostraron EC50 de DTG de 0.51 nM y 0.53 nM, respectivamente. Las células MT-4 infectadas con la cepa HIV-1 IIBB e incubadas con dolutegravir durante 4 ó 5 días, mostraron EC50 de 0.71 y 2.1 nM.

En un ensayo de susceptibilidad a integrasas virales que utilizó la región codificante de la integrasa de 13 aislados clínicos diferentes de la clade B, dolutegravir demostró una potencia antiviral similar a la observada con las cepas del laboratorio, con una media de EC50 de 0.52 nM. Cuando se evaluó en ensayos de PBMC contra un panel que consistió de 24 aislados clínicos de HIV-1 [grupo M (clade A, B, C, D, E, F y G) y grupo O] y 3 aislados clínicos de HIV-2, la media geométrica de la EC50 fue de 0.20 nM, y los valores de EC50 variaron de 0.02 a 2.14 nM para el HIV-1, mientras que la media geométrica de la EC50 fue de 0.18 nM, y los valores de EC50 variaron de 0.09 a 0.61 nM para los aislados de HIV-2.

Actividad Antiviral en Combinación con otros Agentes Antivirales

Ningún fármaco con actividad inherente anti-HIV fue antagonico con dolutegravir (las evaluaciones in vitro se realizaron en un formato cuadruplicado en combinación con estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprevir, enfuvirtida, maraviroc, adefovir y raltegravir). Además, los antivirales sin actividad inherente anti-HIV (ribavirina) no tuvieron un efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

Efecto de las Proteínas Séricas y de las Proteínas Séricas de Humano

Los estudios in vitro sugirieron un cambio de 75 veces en la EC50 de dolutegravir en presencia de suero humano al 100% (mediante el método de extrapolación), y la EC90 ajustada para las proteínas (PA EC90) en PBMC se calculó en 64 ng/mL. La concentración mínima de dolutegravir para una dosis única de 50 mg en sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de integrasas, fue de 1.20 µg/mL y por lo tanto, 19 veces más alta en comparación con la PA EC90 calculada.

Resistencia In Vitro

Aislado de HIV-1 Salvaje

No se observaron virus altamente resistentes a dolutegravir durante el pasaje del día 112 de la cepa IIBB, con un cambio máximo de 4.1 veces (FC) observado para las poblaciones de virus resistentes sometidos a pasajes con

sustituciones en las posiciones de IN S153Y y S153F. Pasaje de la cepa salvaje de HIV-1 NL432 en presencia de dolutegravir seleccionado para sustituciones E92Q (población de virus con pasaje FC=3.1) y G193E (población de virus con pasaje FC=3.2) el Día 56. Pasaje adicional de virus de subtipos salvajes B, C, y A/G en presencia de DTG seleccionado para R263K, G118R, y S153T.

Actividad anti-HIV Contra Cepas Resistentes

Cepas resistentes a inhibidores de transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas: Dolutegravir demostró una potencia equivalente contra 2 clonas mutantes de HIV-1 resistentes a RTI no nucleósidos (NNI), 3 cepas resistentes a RTI nucleósidos (N), y 2 cepas resistentes a PI (1 triple y 1 séxtuple) en comparación con la cepa salvaje.

Cepas de HIV-1 Resistentes a Inhibidores de Integrasas

Se produjeron sesenta virus HIV-1 mutantes resistentes a inhibidores de integrasas (28 con sustituciones únicas y 32 con 2 o más sustituciones) a partir del virus salvaje NL-432 utilizando mutagénesis dirigida. Dolutegravir mostró actividad anti-HIV (susceptibilidad) con FC <5 contra 27 de los 28 virus mutantes resistentes a inhibidores de integrasas con sustituciones únicas, incluyendo T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R, y N155H, mientras que para raltegravir y elvitegravir se probaron 17/28 y 11/21 virus mutantes con FC <5, respectivamente. Además, de los 32 virus mutantes resistentes a inhibidores de integrasas con 2 o más sustituciones, 23 de 32 mostraron FC <5 con dolutegravir en comparación con FC <5 en 4 de los 32 para raltegravir y FC <5 en 2 de los 25 evaluados para elvitegravir.

Cepas de HIV-2 Resistentes a Inhibidores de Integrasas

Se construyeron virus HIV-2 con mutagénesis dirigida basados en sujetos infectados con HIV-2 y tratados con raltegravir, quienes habían mostrado falla virológica. En general, los FC de HIV-2 observados fueron similares a los de HIV-1 con mutaciones de la vía similares. El FC de dolutegravir fue <5 contra 4 virus HIV-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/ S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D); para E92Q/N155H, el FC de dolutegravir fue de 8.5, y para G140S/Q148R, el FC de dolutegravir fue de 17. Dolutegravir, raltegravir y elvitegravir tuvieron la misma actividad contra la mutante dirigida de HIV-2, con S163D como salvaje, y para los virus HIV-2 mutantes restantes, los rangos del FC de raltegravir fueron de 6.4 a 420 y los rangos del FC de elvitegravir fueron de 22 a 640.

Aislados Clínicos de Sujetos con Falla Virológica con el Tratamiento con Raltegravir

Se examinaron treinta muestras de aislados clínicos con resistencia genotípica y fenotípica a raltegravir (mediana de FC >81) en cuanto a susceptibilidad a dolutegravir (mediana de FC 1.5) utilizando el ensayo de Monogram Biosciences PhenoSense. La mediana de FC con dolutegravir para los aislados que contenían cambios en G1405 + Q148H fue de 3.75; para G1405 + Q148R fue de 13.3; para T97A + Y143R fue de 1.05 y para N155H fue de 1.37.

Se analizaron 705 aislados resistentes a raltegravir de pacientes que habían recibido tratamiento con raltegravir en cuanto a su susceptibilidad a dolutegravir utilizando el ensayo de Monogram Biosciences PhenoSense. Dolutegravir tiene un FC menor que o igual a 10 contra 93.9% de los 705 aislados clínicos, cabe destacar que 16 (9%) de los 184 aislados con Q148 + 1 sustitución de resistencia INSTI y 25 (27%) de los 92 aislados clínicos con Q148 + ≥2 sustituciones de resistencia INSTI tuvieron un cambio de más de 10 veces.

Resistencia In VIVO

Pacientes sin Tratamiento Previo con Inhibidores de Integrasas

No se aislaron mutaciones resistentes a INI ni resistencias emergentes con el tratamiento con un NRTI de base con **TIVICAY** 50 mg una vez al día en estudios en pacientes sin tratamiento previo (estudios SPRING-1, SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO). En el estudio SAILING realizado en pacientes con tratamiento previo (y sin tratamiento previo con integrasas) (n= 354 en el grupo de dolutegravir), a la semana 48 se observaron sustituciones a integrasas emergente con el tratamiento en 4 de los 17 sujetos recibiendo dolutegravir con falla virológica. De esos cuatro, 2 sujetos tuvieron una sustitución única de integrasa en R263K, con un FC máximo de 1.93, 1 sujeto tuvo una sustitución polimórfica de integrasa V151V/I, con FC máximo de 0.92, y 1 sujeto tuvo mutaciones preexistentes de integrasa y se asume que había tenido contacto con integrasa o se infectó por transmisión con virus resistente a la integrasa (ver Estudios clínicos).

Pacientes resistentes a inhibidores de integrasas

El estudio VIKING-3 examinó **TIVICAY** (más un tratamiento optimizado de base) en sujetos con resistencia pre existente a INI. Treinta y seis sujetos (36/183) presentaron falla virológica definida por el protocolo hasta la Semana 24. De estos, 32 tenían datos pareados de resistencia basal y PDVF para el análisis, y 17/32 (53%) tenían mutaciones emergentes con el tratamiento. Las mutaciones emergentes con el tratamiento o las mezclas de mutaciones observadas fueron L74L/M (n=1), E92Q (n= 2), T97A (n= 9), E138K/A (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). Catorce de los 17 sujetos con virus que presentaban mutaciones emergentes con el tratamiento, portaban virus de la vía Q148 en la basal o previamente. Cinco sujetos más experimentaron PDVF entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 tuvieron mutaciones emergentes con el tratamiento. Las mutaciones emergentes con el tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L741 (n=1), N155H (n=2).

El estudio VIKING-4 examinó **TIVICAY** (más una terapia de base optimizada) en sujetos con una resistencia genotípica primaria a los INI en la Selección en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes durante el tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en el estudio VIKING-3.

Efectos sobre el Electrocardiograma

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de entrecruzamiento, 42 sujetos sanos recibieron administraciones orales de dosis únicas de placebo, DTG sustituido de 250 mg (exposiciones de aproximadamente 3 veces la dosis de 50 mg una vez al día en estado de equilibrio), y moxifloxacino (400 mg, control activo) en secuencia aleatoria. Dolutegravir no aumentó el intervalo QTc 24 horas post dosis. Después del ajuste basal y para placebo, la media máxima del cambio en el QTc en base al método con corrección de Fridericia (QTcF) fue de 1.99 msec (CI superior unilateral del 95%: 4.53 msec).

Efectos sobre la función RENAL

Se evaluó el efecto de **TIVICAY** sobre la depuración de creatinina sérica (CrCl), la tasa de filtración glomerular (GFR) utilizando iohexol como sustrato de prueba y el flujo plasmático renal eficaz (ERPF) utilizando para aminohipurato (PAH) como sustrato de prueba, en un estudio abierto, aleatorizado, de 3 grupos paralelos, controlado con placebo, en 37 sujetos sanos, a quienes se administró **TIVICAY** 50 mg una vez al día (n= 12), 50 mg dos veces al día (n= 13) o placebo una vez al día (n= 12) durante 14 días. Se observó una disminución modesta de la CrCl con dolutegravir en la primera semana de tratamiento, consistente con la observada en los estudios clínicos. Dolutegravir con ambas dosis, no presentó un efecto significativo sobre la GFR o el ERPF. Estos datos apoyan los de los estudios in vitro, los cuales sugieren que los pequeños aumentos de creatinina observados en los estudios clínicos se deben a una inhibición no patológica del transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2) en los túbulos renales proximales, los cuales median la secreción tubular de creatinina.

Farmacocinética

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos y sujetos infectados con HIV. La variabilidad PK de dolutegravir es de baja a moderada. En los estudios de Fase 1 en sujetos sanos, la CVb% entre sujetos para el AUC y la Cmax, varió de ~20 a 40% y la Ct de 30 a 65% entre estudios. La variabilidad PK entre sujetos de DTG fue más alta en sujetos infectados con HIV en comparación con sujetos sanos. La variabilidad dentro de los sujetos (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una mediana de T_{max} a las 2 a 3 horas post dosis para la fórmula en tabletas recubiertas. La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la fórmula. Después de la administración oral de las fórmulas en tableta, en general, **TIVICAY** mostró una farmacocinética no lineal, con aumentos menos que proporcionales a la dosis en la exposición plasmática de 2 a 100 mg; sin embargo, el aumento en la exposición a dolutegravir parece ser proporcional a la dosis de 25 mg a 50 mg.

TIVICAY puede administrarse con o sin alimentos. Los alimentos aumentaron la extensión y disminuyeron la tasa de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende del contenido del alimento: las comidas con contenido bajo, moderado y alto en grasa aumentaron el $AUC_{(0-24)}$ de dolutegravir en 33%, 41%, y 66%, aumentaron la C_{max} en 46%, 52%, y 67%, aumentaron el T_{max} a 3, 4, y 5 horas en comparación con 2 horas bajo condiciones de ayuno, respectivamente. Estos aumentos no son clínicamente significativos.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Distribución

Dolutegravir presenta una alta unión (aproximadamente 99.3%) a las proteínas plasmáticas humanas, basados en los datos in vitro. El volumen de distribución aparente (después de la administración oral de la fórmula en suspensión, Vd/F) se calcula en 12.5 L. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas fue independiente de la concentración. Los cocientes de la concentración de radioactividad en sangre total y en plasma en relación con el fármaco, promediaron entre 0.441 a 0.535, indicando una asociación mínima de la radioactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción libre de DTG en plasma es de aproximadamente 0.2 a 1.1% en sujetos sanos, aproximadamente 0.4 a 0.5% en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 0.8 a 1.0% en sujetos con insuficiencia renal severa, y de 0.5% en pacientes infectados con HIV-1.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (CSF). En 12 sujetos que no han recibido tratamiento previo, recibiendo un régimen de dolutegravir más abacavir/lamivudine (3TC) por 16 semanas, las concentraciones de dolutegravir en CSF promediaron 15.4 ng/mL a la semana 2 y 12.6 ng/mL a la semana 16, fluctuando de 3.7 a 23.2 ng/mL (comparable a la concentración plasmática no unida). La relación CSF:concentración plasmática de DTG fluctuó de 0.11 a 2.04%. Las concentraciones de dolutegravir en CSF excedieron la IC50, apoyando la mediana de disminución desde la basal en el CSF del RNA de HIV-1 de 2.2 log después de 2 semanas y 3.4 log después de 16 semanas de tratamiento (ver *Farmacodinámica*).

Dolutegravir está presente en el tracto genital de machos y hembras. El AUC en líquido cervicovaginal, tejido cervical, y tejido vaginal, fue de 6 a 10% al correspondiente en plasma en estado de equilibrio. El AUC fue de 7% en semen y de 17% en tejido rectal, en comparación con los valores correspondientes en plasma en estado de equilibrio.

Metabolismo

Dolutegravir se metaboliza principalmente mediante el UGT1A1, con un componente menor del CYP3A (9.7% de la dosis total administrada en un estudio de balance de masas en humanos). Dolutegravir es el principal compuesto circulante en plasma; la eliminación renal del fármaco sin cambios es baja (< 1% de la dosis). Cincuenta y tres por ciento de la dosis oral total se excreta sin cambios en las heces. Se desconoce si toda la dosis o una parte de ella se debe al fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado glucuronado, el cual puede ser degradado posteriormente a la forma del compuesto original en la luz del intestino. Treinta y uno por ciento de la dosis oral total se excreta en la orina, representada por el éter glucuronido de DTG (18.9% de la dosis total), por el metabolito de N dealquilación (3.6% de la dosis total), y por un metabolito formado por la oxidación en el carbón bencilico (3.0% de la dosis total).

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~14 horas y una eliminación aparente (CL/F) de 0.56 L/hr.

Poblaciones Especiales de Pacientes

Niños

Se evaluó la farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes de 12 a 18 años de edad y mostró que una dosis de **TIVICAY** de 50 mg una vez al día, resultó en una exposición a dolutegravir en sujetos pediátricos comparable a la observada en adultos que recibieron **TIVICAY** 50 mg una vez al día (Tabla 4).

Se evaluó la farmacocinética en 11 niños de 6 a 12 años de edad y se demostró que 25 mg una vez al día en pacientes pesando al menos 20 kg, y 35 mg una vez al día en pacientes pesando al menos 30 kg, resultó en una exposición a dolutegravir comparable a la de los adultos. La dosis recomendada es 50mg una vez al día en pacientes pesando al menos 40 kg (Tabla 5).

Tabla 5.- Parámetros farmacocinéticos pediátricos

Edad	Dosis de TIVICAY	Media geométrica de los cálculos de los parámetros farmacocinéticos de dolutegravir (CV%)		
		$AUC_{(0-24)}$ µg·hr/mL	C_{max} µg/mL	C_{24} µg/mL
≥12 a <18 años n=10 a	50 mg una vez al día a	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)
≥6 a <12 años n=11	~1 mg/kg una vez al día ^b	50 (64)	3.96 (50)	0.93 (89)

^a Un sujeto que pesaba 37 kg recibió 35 mg una vez al día.
^b Cuatro sujetos recibieron 20 mg una vez al día, 2 sujetos recibieron 35 mg una vez al día, y 5 sujetos recibieron 50 mg una vez al día.

Además, un análisis en población de modelado y simulación PK demostró que la dosificación de **TIVICAY** tabletas sobre la base de peso corporal (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) en niños de al menos 6 años de edad pesando al menos 15 kg provee una exposición comparable a la observada en adultos (50 mg), con la banda de peso mas baja de 15 a <20 kg correspondiendo a 20 mg al día.

Ancianos

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando los datos de adultos infectados con HIV-1, mostró que no se observó un efecto relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir.

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

Insuficiencia Renal

La eliminación renal del fármaco sin cambios es una vía menor de eliminación de dolutegravir. Se realizó un estudio de la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal severa ($CrCl < 30$ mL/min). No se observaron diferencias clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal severa ($CrCl < 30$ mL/min) y sujetos sanos con características similares. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Existe información limitada sobre dolutegravir en pacientes sometidos a diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

Insuficiencia Hepática

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. En un estudio que comparó 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (categoría Child Pugh B) con 8 controles adultos sanos con características similares,

la exposición a una dosis única de 50 mg de dolutegravir, fue similar entre ambos grupos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Polimorfismos en las Enzimas Metabolizantes de Fármacos

No existe evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas metabolizantes de fármacos, alteren la farmacocinética de dolutegravir en un grado clínicamente significativo. En un metaanálisis utilizando muestras de farmacogenómica recolectadas en los estudios clínicos de sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n= 7) que confieren un mal metabolismo de dolutegravir, mostraron una eliminación 32% menor de dolutegravir, y 46% mostraron AUC más altas en comparación con sujetos con genotipos asociados con un metabolismo UGT1A1 normal (n= 41). Los polimorfismos CYP3A4, CYP3A5, y NR1I2 no se asociaron con diferencias en la farmacocinética de dolutegravir.

Género

La exposición a dolutegravir en sujetos sanos parece ser ligeramente más alta (~20%) en mujeres que en hombres, con base en los datos obtenidos en un estudio realizado en sujetos sanos (hombres n= 17, mujeres n= 24). Los análisis PK poblacionales utilizando los datos farmacocinéticos agrupados de los estudios de Fase IIb y Fase III en adultos, no mostraron un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir.

Raza

Los análisis PK poblacionales utilizando los datos farmacocinéticos agrupados de los estudios de Fase IIb y Fase III en adultos, no mostraron un efecto clínicamente relevante de la raza sobre la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir después de la administración oral de una dosis única en sujetos japoneses, parece ser similar a los parámetros observados en sujetos Occidentales (EE.UU.).

Coinfección con Hepatitis B o C

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección por virus de la hepatitis C no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Existen datos limitados en sujetos con coinfección por hepatitis B.

Estudios Clínicos

Sujetos que no han sido Previamente Tratados con Antirretrovirales

La eficacia de dolutegravir en sujetos infectados por HIV, sin tratamiento previo, se basa en los datos de dos estudios aleatorizados, internacionales, doble ciego, controlados por principio activo, datos de 96 semanas en SPRING-2 (ING113086) y SINGLE (ING114467). Esto es apoyado por datos de 96 semanas del estudio abierto controlado por principio activo FLAMINGO (ING114915) y datos adicionales provenientes de la fase abierta de SINGLE a las 144 semanas.

En SPRING, 822 adultos, fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de **TIVICAY** 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos administrados con un tratamiento dual con dosis fijas de NRTI (ABC/3TC o TDF/FTC). En la basal, la mediana de la edad de los pacientes fue de 36 años, 14% eran mujeres, 15% no blancos, y 12% tenían coinfección por hepatitis B y/o C y 2% eran CDC Clase C; estas características eran similares entre grupos de tratamiento.

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

Los objetivos primarios y otros resultados de la Semana 48 (incluyendo desenlaces por covariables basales clave) de SPRING-2 y SINGLE se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6.- Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en SPRING-2 y SINGLE a las 48 Semanas (algoritmo Snapshot)

	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg Una vez al día + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg Dos veces al día + 2 NRTI N=411	TIVICAY 50 mg + ABC/3TC Una vez al día N=414	EFV/TDF/FTC Una vez al día N=419
RNA de HIV-1 < 50 copias/mL*	88%	85%	88%	81%
Diferencia entre tratamientos*	2.5% (CI del 95%: -2.2%, 7.1%)		7.4% (CI del 95%: 2.5%, 12.3%)	
No respuesta virológica†	5%	8%	5%	6%
Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48	7%	7%	7%	13%
Razones				
Estudio/fármaco del estudio suspendido por evento adverso o muerte‡	2%	1%	2%	10%
Estudio/fármaco del estudio suspendido por otras razones§	5%	6%	5%	3%
Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio	0	0	0	<1%
HIV-1 RNA <50 copias/mL por covariables basales				
carga viral en plasma basal (copias/mL)	n / N (%)			
≤100000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ basal (cels / mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 a <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI 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

	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg Una vez al día + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg Dos veces al día + 2 NRTI N=411	TIVICAY 50 mg + ABC/3TC Una vez al día N=414	EFV/TDF/FTC Una vez al día N=419
Género				
Hombres	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Mujeres	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Raza				
Blanca	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afroamericana/ascendencia africana/otra	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%)

* Ajustado para los factores basales de estratificación.
† Incluye sujetos que cambiaron su BR a una nueva clase o cambiaron a un BR no permitido por el protocolo o por falta de eficacia antes de la Semana 48 (solo en SPRING-2), sujetos que suspendieron antes de la Semana 48 por falta de eficacia y pérdida de eficacia y sujetos con ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.
‡ Incluye a los sujetos que suspendieron por un evento adverso o por muerte en cualquier periodo determinado desde el Día 1 hasta la ventana de la Semana 48 si esto ocasionaba que no existieran datos virológicos con el tratamiento durante la ventana de la Semana 48.
§ Incluye razones como retiro del consentimiento, pérdida de seguimiento, mudanza, desviación del protocolo.
Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg en forma de la combinación de dosis fija de Kivexa/Epizicom (FDC), EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg en forma de Atripla FDC.
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento

En el estudio SPRING-2 durante 96 semanas, la supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) en el grupo dolutegravir (81%) fue no inferior al grupo raltegravir (76%). La mediana de cambio en el conteo de células T CD4+ desde la basal fue de +230 cels/mm³ en el grupo que recibió **TIVICAY** y en el grupo de raltegravir a las 48 semanas y 276 cels/mm³ en el grupo que recibió dolutegravir comparado con 264 cels/mm³ del grupo raltegravir a las 96 semanas.

A la semana 48 del estudio SINGLE, la supresión virológica (RNA de HIV-1 < 50 copias/mL) en el grupo de **TIVICAY** + ABC/3TC fue de 88%, la cual fue superior a la del grupo EFV/TDF/FTC (81%) en base al análisis primario (p=0.003). A la semana 96 se mantenía la supresión virológica, el grupo **TIVICAY** + ABC/3TC (80%) fue superior al brazo EFV/TDF/FTC (72%), la diferencia de los tratamientos fue 8.0 (2.3, 13.8), p=0.006. El cambio medio ajustado en el conteo de células T CD4+ desde la basal, fue de 267 cels/mm³ en el grupo que recibió **TIVICAY** + ABC/3TC y 208 cels/mm³ en el grupo de EFV/TDF/FTC en SINGLE a las 48 semanas. La diferencia ajustada del CI del 95% fue de 58.9 (33.4, 84.4), p<0.001 (modelo de mediciones repetidas ajustado para los factores de estratificación basales: RNA de HIV-1 basal y conteo basal de células T CD4+, entre otros factores). Este análisis fue pre especificado y ajustado para multiplicidad. La mediana de tiempo hasta la supresión viral fue de 28 días en el grupo que recibió **TIVICAY** + ABC/3TC y de 84 días en el grupo de EFV/TDF/FTC en SINGLE a las 48 semanas (p<0.0001). Este análisis fue pre especificado y ajustado para multiplicidad. A las 144 semanas en la fase abierta, se mantuvo la supresión virológica, el grupo de **TIVICAY** + ABC/3TC (71%) fue superior al grupo de EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia entre tratamientos fue 8.3 (2.0, 14.6).

Tanto en SPRING-2 como en SINGLE, las diferencias entre tratamientos para la supresión virológica (RNA de HIV-1 < 50 copias/mL) fueron comparables entre las características basales (género, raza y edad).

Durante las 96 semanas en SINGLE y SPRING-2, no se aislaron mutaciones de resistencia a INI ni de resistencia emergente con el tratamiento de base en los grupos que contenían dolutegravir. En SPRING-2, cuatro sujetos del grupo de raltegravir fallaron con mutaciones importantes de NRTI, y un sujeto desarrolló resistencia a raltegravir; en SINGLE, seis sujetos del grupo de EFV/TDF/FTC fallaron con mutaciones asociadas con resistencia a NNRTI y uno desarrolló una mutación importante de NRTI.

En FLAMINGO (ING114915), un estudio abierto controlado con principio activo, 484 adultos infectados con HIV-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral fueron aleatorizados y recibieron una dosis ya sea de **TIVICAY** 50 mg una vez al día o de darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg una vez al día, ambos administrados con NRTI dual de dosis fija (ABC/3TC o TDF/FTC). En la basal, la edad media de los pacientes fue de 34 años, 15% mujeres, 28% de raza no blanca, 10% tuvieron hepatitis B y/o co-infección C, y 3% fueron considerados Clase C de la CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. La supresión virológica (HIV-1 RNA <50 copias/mL) en el grupo **TIVICAY** (90%) fue superior a la del grupo DRV/r (83%) a las 48 semanas. La diferencia ajustada proporcional y CI 95% fue 7.1% (0.9, 13.2), p=0.025. A las 96 semanas la supresión virológica en el grupo de **TIVICAY** (80%) fue superior al grupo de DRV/r (68%). Durante el tratamiento, no se observó aparición de mutaciones de resistencia primaria a INI, PI o NRTI en los sujetos de los grupos de tratamiento **TIVICAY** o DRV+RTV.

Se demostró respuesta virológica sostenida en el estudio SPRING-1 (ING112276), en el cual 88% de los pacientes que recibieron **TIVICAY** 50 mg (n= 51) una vez al día tenían un RNA de HIV-1 <50 copias/mL, en comparación con 72% de los pacientes del grupo de efavirenz (n= 50) a las 96 semanas. No se aislaron mutaciones de resistencia a INI ni de resistencia emergente con el tratamiento de base con **TIVICAY** 50 mg una vez al día durante las 96 semanas.

Sujetos con Tratamiento Antirretroviral Previo (y sin Tratamiento Previo con Inhibidores de integrasas)

En el estudio SAILING internacional, multicéntrico, doble ciego (ING111762), 719 adultos infectados con HIV-1, con tratamiento previo con ART, fueron aleatorizados y recibieron **TIVICAY** 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día con el régimen de base (BR) seleccionado por el investigador, el cual consistió de hasta 2 agentes (incluyendo al menos un agente completamente activo). En la basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 43 años, 32% eran mujeres, 50% no eran blancos, 16% tenían coinfección por hepatitis B y/o C, y 46% eran CDC Clase C. Todos los sujetos tenían resistencia al menos a dos clases de ART, y 49% de los sujetos tenían resistencia al menos a 3 clases de ART en la basal.

Los resultados de la Semana 48 (incluyendo los resultados por covariables basales clave) para SAILING se muestran en la Tabla.

Tabla 7.- Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en SAILING a las 48 Semanas (algoritmo Snapshot)

	SAILING	
	TIVICAY 50 mg Una vez al día + BR N=354§	RAL 400 mg Dos veces al día + BR N=361§
RNA de HIV-1 <50 copias/mL	71%	64%
Diferencia ajustada entre tratamientos†	7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)	
No respuesta virológica	20%	28%
Sin datos virológicos en la Semana 48	9%	9%
Razones		
Estudio/fármaco del estudio suspendido por evento adverso o muerte‡	3%	4%
Estudio/fármaco del estudio suspendido por otras razones§	5%	4%
Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio	2%	1%
HIV-1 RNA <50 copias/mL por covariables basales		
carga viral en plasma basal (copias/mL)	n / N (%)	
≤50000 copias/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50000 copias/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ basal (cels/ 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 (73%)
régimen de base		
Puntuación de susceptibilidad fenotípica* <2	70 / 104 (67%)	61 / 94 (65%)
Puntuación de susceptibilidad fenotípica* =2	181 / 250 (72%)	169 / 267 (63%)
Puntuación de susceptibilidad genotípica* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Puntuación de susceptibilidad genotípica* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV/r en BR		
No uso de DRV/ r	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Uso de DRV/r con mutaciones PI -primarias	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Uso de DRV/r sin mutaciones PI primarias	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Género		
Hombres	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Mujeres	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Raza		
Blanca	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afroamericana / ascendencia africana / otra	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Edad (años)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
subtipo de IV		
Clade B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clade C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Otro†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)

‡ Ajustado para los factores basales de estratificación
§ 4 sujetos fueron excluidos del análisis de eficacia debido a la integridad de los datos en un sitio de estudio
*La Puntuación de susceptibilidad fenotípica (PSS) y la Puntuación de susceptibilidad genotípica (GSS) se definieron como el número total de ART en el BR a los que el aislado viral de un sujeto mostró susceptibilidad en la basal en las pruebas de resistencia fenotípica o genotípica. El régimen de base se restringió a ≤ 2 ART con al menos un agente completamente activo, sin embargo, n=11 PSS 0, n=2 PSS 3.
†Otros clades incluidos: Complejo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos los demás <10.
Notas: BR = régimen de base, RAL = raltegravir; N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento

En el estudio SAILING, la supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) en el grupo de **TIVICAY** (71%), fue estadísticamente superior a la del grupo de raltegravir (64%), a la Semana 48 (p= 0.030). Las diferencias entre tratamientos en cuanto a la supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) fueron comparables entre las características basales de género, raza, y subtipo de HIV. Los cambios medios en el conteo de células T CD4+ desde la basal, fueron de 113 cels/mm³ a la semana 24 y 162 cels/mm³ a la semana 48 en el grupo que recibió **TIVICAY** y de 106 cels/mm³ a la semana 24 y 153 cels/mm³ a la semana 48 en el grupo de raltegravir.

Estadísticamente menos sujetos fallaron con el tratamiento con resistencia emergente con el tratamiento en el gen INI en el grupo de **TIVICAY** (4/354, 1%) en comparación con raltegravir (17/361, 5%) (p=0.003).

Sujetos Resistentes a Inhibidores de Integrasas

En el estudio piloto VIKING de Fase IIb, internacional, multicéntrico, abierto, de cohortes secuenciales de un solo grupo (ING112961), dos cohortes secuenciales de sujetos con resistencia a varias clases incluyendo resistencia a inhibidores de la integrasa de HIV, fueron reclutadas para examinar la actividad antiviral de **TIVICAY** 50 mg una vez al día (n= 27) vs. 50 mg dos veces al día (n= 24) después de 10 días de monoterapia funcional. Las respuestas fueron mayores con la dosificación dos veces al día (1.8 log₁₀ de cambio desde la basal en el RNA de HIV) en comparación con una vez al día (1.5 log₁₀ de cambio desde la basal, diferencia ajustada de 0.3log₁₀, p=0.017). Se mantuvieron tasas de respuesta más altas con la dosificación dos veces al día con dosis continuas de **TIVICAY** y optimización del régimen de base durante las 48 semanas de tratamiento (33% vs. 71% <50 c/mL, ITT-E, análisis TLOVR). Se observó un perfil de seguridad comparable entre dosis. Posteriormente, VIKING-3 examinó el efecto de **TIVICAY** 50 mg dos veces al día durante 7 días de monoterapia funcional, seguido del tratamiento de base optimizado y tratamiento continuo con **TIVICAY** dos veces al día.

En el estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo, VIKING-3 (ING112574), se reclutaron adultos infectados con HIV-1, con tratamiento previo con ART, con falla virológica y evidencia concurrente o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, quienes recibieron **TIVICAY** 50 mg dos veces al día con el régimen concurrente de base que había fallado durante 7 días, pero con ART de base optimizado desde el Día 8. Se reclutaron 183 sujetos, 133 con resistencia a INI en el Escrutinio, y -50 con sólo evidencia histórica de resistencia (y no en el Escrutinio). En la basal, la mediana de edad de los pacientes era de 48 años, 23% eran mujeres, 29% no eran blancos, y 20% tenían coinfección por hepatitis B y/o C. La mediana basal de CD4+ fue de 140 cels/mm³, la mediana de la duración del ART previo fue de 14 años, y 56% eran CDC Clase C. Los sujetos mostraron varias resistencias a distintas clases de ART en la basal: 79% tenían ≥2 mutaciones mayores para NRTI, 75% ≥1 para NNRTI, y 71% ≥2 para PI; 62% tenían virus que no eran R5. La población de Resultado Virológico (VO) excluyó a pacientes que detuvieron la terapia por razones que no correspondían a la eficacia y a aquellos con desviaciones mayores al protocolo (dosificación incorrecta de dolutegravir, toma de medicamentos concomitantes prohibidos). La población de VO es un subconjunto de población ITT-E.

El cambio medio desde la basal en el RNA de HIV el día 8 (criterio de valoración primario) fue de 1.4log10 (CI del 95% -1.3, -1.5log10, p<0.001). La respuesta se asoció con una mutación basal a INI, como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8.- Respuesta virológica (RNA de HIV-1 en plasma) el Día 8 por grupo derivado de la mutación basal de resistencia a IN, Población (VO)

Grupo derivado de mutación IN	Número de sujetos (población VO)	Cambio medio desde la basal (SD) el Día 8	disminución %>1log10 el Día 8*
Sin mutaciones Q148H/K/R ^a	124	-1.60 (0.52)	92%
Q148 + 1 mutación secundaria ^a	35	-1.18 (0.52)	71%
Q148 + ≥2 mutaciones secundarias ^a	20	-0.92 (0.81)	45%

^a Incluye mutaciones de resistencia a INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, o solo evidencia histórica de resistencia a INI
^{*} Incluye sujetos con RNA de HIV <50 copias/mL el Día 8
[^] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

Después de la fase de monoterapia, los sujetos tuvieron la oportunidad de optimizar su régimen de base, siempre que fuera posible.

De los 183 sujetos que terminaron las 24 semanas del estudio o que suspendieron antes del corte de datos, 126 (69%) tenían <50 copias/mL de RNA en la Semana 24 (ITT-E, algoritmo Snapshot). Los sujetos que portaban virus con mutación Q148 con mutaciones secundarias adicionales asociadas con Q148, presentaron una respuesta más baja en la Semana 24. La puntuación de susceptibilidad general de base (OSS) no se asoció con respuesta en la Semana 24.

Tabla 9.- Respuesta virológica en la semana 24 por grupo de mutación derivada de resistencia basal a IN y OSS de OBR (RNA de HIV-1 <50 c/mL, algoritmo Snapshot), Semana 24, Población VO

Grupo derivado de mutación IN	OSS= 0	OSS= 1	OSS= 2	OSS> 2	Total
Sin mutaciones Q148H/K/R ¹	4/4 (100%)	35/40 (88%)	40/48 (83%)	17/22 (77%)	96/114 (84%)
Q148 + 1 mutación secundaria ²	2/2 (100%)	8/12(67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)
Q148 +≥2 mutaciones secundarias ²	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)

¹ N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, o solo evidencia histórica de resistencia a INI.
² G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
 OSS: Puntuación de susceptibilidad general [resistencia genotípica y fenotípica combinada (Evaluación Neta de Monogram Biosciences)]

El índice de respuesta en la semana 48 fue sostenido, con 116/183 (63%) de los sujetos presentando HIV-1 RNA <50 copias/mL ITT-E, (algoritmo snapshot). La respuesta también fue sostenida hasta la semana 48 en sujetos que portan el virus con Q148 y mutaciones secundarias relacionadas con Q148 adicionales. La proporción de sujetos con HIV RNA <50 copias/mL en la Semana 48 fue de 88/113 (78%) para mutaciones No Q148, 19/31 (61%) para Q148+1 y 4/16(25%) para Q148+≥2 mutaciones secundarias (población VO, algoritmo snapshot). La calificación de susceptibilidad general (OSS) de fondo no se relacionó con la respuesta de la Semana 48.

La supresión virológica (RNA de HIV-1 <50 copias/mL) fue comparable entre características basales (género, raza y edad). La mediana de cambio en el conteo de células T CD4+ desde la basal para VIKING-3 con base en datos observados fue de 61 cels/mm³ a la Semana 24 y 110 células/mm³ a la Semana 48

En el estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo VIKING-4 (ING116529), 30 adultos infectados con HIV-1, previamente tratados con ART sin actual respuesta virológica en un régimen conteniendo un inhibidor de integrasa y resistencia genotípica primaria a INIs al escrutinio, fueron randomizados para recibir ya sea dolutegravir 50 mg dos veces al día o placebo con el actual régimen fallido durante 7 días con todos los sujetos recibiendo en forma abierta dolutegravir más el régimen de base optimizado a partir del día 8. En la situación basal, la edad mediana de los pacientes fue 49 años, 20% fueron mujeres, 58% no fueron blancos y 23% tuvieron una coinfección con hepatitis B y/o C. La mediana del valor de CD4+ basal fue 160 células/mm³, la mediana de la duración de un ART previo fue 13 años y 63% fueron CDC Clase C. Los sujetos mostraron una resistencia a múltiples clases de ART en la situación basal: 80% tuvieron ≥2 mutaciones mayores de NRTI, 73% ≥1 NNRTI, y 67% ≥2 mutaciones mayores de PI; 83% no tuvieron virus R5. Dieciséis de 30 sujetos (53%) albergaron el virus Q148 en la situación basal. La comparación del criterio de valoración primario del tratamiento al día 8, demostró que dolutegravir 50 mg dos veces al día fue superior al placebo, con una diferencia promedio ajustada del tratamiento en el cambio desde los niveles basales en RNA de HIV-1 plasmático al día 8 de -1.2 log10 copias/mL (95% CI -1.5, -0.8 log10 copias/mL, p<0.001). Las respuestas del día 8 en este estudio controlado con placebo fueron consistentes con las encontradas en VIKING-3, lo que incluye las categorías de resistencia de integrasa basal. En la semana 48, 12/30 (40%) sujetos tuvieron un RNA de HIV-1 <50 copias/mL (ITT-E, algoritmo Snapshot).

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

Registro de Antirretrovirales en el Embarazo

El APR ha recibido reportes de más de 1300 exposiciones a **TIVICAY** durante el embarazo que dieron como resultado nacimientos vivos. Estas consisten en más de 870 exposiciones durante el primer trimestre, más de 500 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 29 y 25 defectos de nacimiento, respectivamente. La prevalencia (95% CI) de defectos entre los nacimientos vivos expuestos a dolutegravir en el primer trimestre fue del 3.3% (2.2%, 4.7%) y en el segundo/tercer trimestre, 5.0% (3.2%, 7.3%).

Los datos disponibles del APR no muestran un aumento significativo en el riesgo de defectos mayores de nacimiento para dolutegravir en comparación con las tasas de referencia en los dos sistemas de vigilancia basados en población (Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta con defectos de 2.72 por 100 nacimientos vivos y el Registro de Defectos de Nacimiento de Texas con 4.17 por 100 nacimientos vivos).

Niños

En un estudio multicéntrico, de Fase I/II de 48 semanas, abierto (P1093/ING112578), se evaluaron los parámetros farmacocinéticos, la seguridad, tolerabilidad y eficacia de **TIVICAY** en regímenes combinados en lactantes, niños y adolescentes infectados con HIV-1.

A las 48 semanas, 14 de 23 (61%) adolescentes (12 a menos de 18 años de edad) tratados con **TIVICAY** una vez al día (35 mg n=4, 50 mg n= 19) más OBR, lograron una carga viral menor de 50 copias/mL.

Después de 24 semanas, 14 de 23 (61%) niños (de 6 a menos de 12 años de edad) 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) mas OBR, se logró una carga viral menor a 50 copias/mL.

Tabla 10.- Actividad Viroológica e Inmunológica del Tratamiento de Sujetos de 6 Años y Mayores en P1093

	TIVICAY ~1 mg/kg Una Vez al Día	
	Cohorte I (12 a 18 años) Semana 48 (n=23)	Cohorte IIa (6 a <12 años) Semana 24 (n=23)
ARN HIV-1 <50 copias/mL, n (%)	14 (61%)	14 (61%)
ARN HIV-1 <400 copias/mL, n (%)	17 (74%)	18 (78%)
Sin respuesta Viroológica	6	3
Cuenta de Células CD4+		
Cambio Mediano a partir de la Basal, células/mm ³	84 ^a	209 ^b
Cambio del Porcentaje Mediano a partir de la Basal	5% ^a	8% ^b

^a Participaron 22 sujetos a la cuenta de células CD4+ en la semana 48
^b Participaron 21 sujetos a la cuenta de células CD4+ en la semana 24

Información preclínica

Carcinogénesis / Mutagénesis

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico utilizando pruebas bacterianas in vitro y células de mamífero cultivadas, así como en un ensayo de micronúcleo in vivo en roedores. Dolutegravir no fue carcinogénico en los estudios a largo plazo en ratones y ratas.

Toxicología Reproductiva

Fertilidad

Dolutegravir no afectó la fertilidad en ratas machos y hembras con dosis hasta de 1000 mg/kg/día, la dosis más alta evaluada (33 veces la exposición clínica en humanos de 50 mg en base al AUC).

Embarazo

La administración oral de dolutegravir en ratas preñadas con dosis hasta de 1000 mg/kg diariamente de los días 6 a 17 de gestación, no desencadenó toxicidad materna, toxicidad del desarrollo ni teratogenicidad (37.9 veces la exposición clínica en humanos de 50 mg en base al AUC).

La administración oral de dolutegravir en conejos preñados con dosis hasta de 1000 mg/kg diariamente de los días 6 a 18 de gestación, no desencadenó toxicidad del desarrollo ni teratogenicidad (0.56 veces la exposición clínica en humanos de 50 mg en base al AUC). En conejos, se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos, heces y orina escasas o nulas, supresión de la ganancia de peso corporal) con 1000 mg/kg (0.56 veces la exposición clínica en humanos de 50 mg en base al AUC).

Toxicología y/o Farmacología Animal

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad con dosis repetidas orales en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El principal efecto de dolutegravir fue la intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos con dosis que ocasionan exposiciones sistémicas de aproximadamente 32 y 1.2 veces la exposición clínica en humanos de 50 mg en base al AUC, respectivamente. Debido a que la intolerancia gastrointestinal (GI) se considera secundaria a la administración local del fármaco, las medidas en mg/kg o mg/m² son determinantes adecuados de la seguridad para esta toxicidad. La intolerancia GI en monos ocurrió con 30 veces la dosis equivalente en mg/kg en humanos (basados en un humano de 50 kg), y con 11 veces la dosis equivalente en mg/m² en humanos para una dosis clínica total diaria de 50 mg.

Información Farmacéutica

Lista de Excipientes

Centro de la tableta:

Manitol

Celulosa microcristalina

Povidona K29/32

Almidón Glicolato de Sodio

Estearil fumarato de sodio

Cubierta de la tableta:

Alcohol polivinílico – parcialmente hidrolizado

Dióxido de titanio

Macrogol/PEG

Talco

Óxido de hierro amarillo (para tabletas de 25 mg y 50 mg)

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se muestra en el envase.

Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento se detallan en el envase.

Solo para 10 mg - Conserve en el empaque original para proteger de la humedad. Mantenga la botella bien cerrada. No quite el disecante.

Naturaleza y Contenidos del Envase

Las tabletas de **TIVICAY** se suministran en frascos de HDPE (polietileno de alta densidad). Las botellas con tabletas de 10 mg contienen un disecante.

Incompatibilidades

No se han identificado incompatibilidades.

Uso y Manejo

No existen requisitos especiales para el uso o manejo de este producto.

No están disponibles todas las presentaciones en todos los países.

Número GDSv22-IPIv21

Fecha de emisión 19jul2023