

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

ACRIPTEGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene
Lamivudina USP 300 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg
Dolutegravir (como Dolutegravir sódico) 50mg

Excipientes con efectos conocidos: 136,00 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Lista completa de excipientes: **según lo aprobado en registro sanitario**

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

Comprimidos recubiertos, ovalados y de color blanco, y con "M" grabado por un lado y "LTD" por el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50mg/300mg/300mg comprimidos es una combinación de dosis fijas de ténofovir disoproxil fumarato, lamivudina y dolutegravir.

Está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que pesen al menos 40 kg (ver las secciones 4.4 y 5.1).

La elección de Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos para tratar a pacientes con infección por el VIH-1 que han recibido previamente tratamiento con antirretrovirales debe basarse en pruebas de resistencia viral individual y/o en los antecedentes de tratamiento del paciente. Deben tenerse en cuenta las directrices terapéuticas oficiales para la infección por el VIH-1 (como las de la OMS).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Posología**Adultos y adolescentes (mayores de 12 años y que pesen al menos 40 kg)**

La dosis recomendada de Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos en adultos y adolescentes es de un comprimido una vez al día.

Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos no debe ser administrado a los adultos o adolescentes que pesan menos de 40 kg, porque es un comprimido de dosis fija, en el que no se puede reducir la dosis.

Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos es un comprimido de dosis fija y no se debe prescribir a los pacientes que requieran ajustes de las dosis. Existen distintas preparaciones disponibles de dolutegravir, abacavir o lamivudina por separado para los casos en donde se requiera la interrupción o un ajuste de la dosis en alguno de los principios activos. En estos casos, el médico se debe referir a la información del producto de los monofármacos.

Se puede tomar con alimentos o entre las comidas.

Prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento con dolutegravir

Realice una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento con dolutegravir en adolescentes y mujeres adultas con capacidad reproductiva.

Forma de administración

Se recomienda tragar los comprimidos de Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos enteros con agua.

Niños

No se recomienda usar Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos en niños menores de 12 años de edad debido a la falta de datos disponibles sobre su seguridad y eficacia.

Pacientes ancianos

Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos debe administrarse con precaución en pacientes mayores (ver sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Ajustes posológicos

En caso de que esté indicado interrumpir el tratamiento con uno de los componentes de Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos o de que sea necesario modificar la dosis, se dispone de preparados independientes de ténofovir disoproxil fumarato, lamivudina y dolutegravir. Consulte estos medicamentos en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Disfunción renal

No se recomienda usar Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos en pacientes con disfunción renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 50 ml/min). Los pacientes con disfunción renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo posológico de lamivudina y de ténofovir disoproxil fumarato que no puede conseguirse con el comprimido combinado (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Disfunción hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos en pacientes con disfunción hepática. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si aparecen reacciones adversas. **Especialmente a los pacientes con insuficiencia hepática grave**

Si se interrumpe el tratamiento con Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos en pacientes que presentan coinfección por el VIH y por el VHB, debe vigilarse estrechamente a estos pacientes por si aparecen signos de exacerbación de la hepatitis (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ténofovir, a la lamivudina, al dolutegravir o a alguno de los excipientes contenidos en la formulación.

Administración concomitante con dofetilida (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Toxicidad embriofetal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Los datos preliminares de un estudio observacional mostraron que el dolutegravir se asoció a un aumento del riesgo de defectos del tubo neural cuando se administró en el momento de la concepción y en la fase inicial del embarazo. Dado que se dispone de datos limitados de los tipos de defectos del tubo neural notificados asociados al uso de dolutegravir y debido a que puede no ser posible determinar con precisión la fecha de la concepción, evite el uso de dolutegravir desde el momento de la concepción hasta el final del primer trimestre del embarazo.

Si la paciente tiene intención de quedarse embarazada o si se confirma que está embarazada en el primer trimestre durante el tratamiento con dolutegravir, cambie a un tratamiento alternativo si es posible.

Realice una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento con dolutegravir en adolescentes y mujeres adultas con capacidad reproductiva para excluir el uso del dolutegravir durante el primer trimestre del embarazo.

Indique a las adolescentes y mujeres adultas con capacidad reproductiva que usen de forma sistemática un método anticonceptivo eficaz.

Generales

Como combinación fija, Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos no debe administrarse de forma concomitante con otros medicamentos que contengan alguno de los mismos principios activos dolutegravir, lamivudina o ténofovir disoproxil fumarato. Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos no debe administrarse de forma concomitante con otros análogos de la citidina como la emtricitabina (ver sección 4.5). Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos no debe administrarse de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

Transmisión del VIH

No se ha demostrado que el tratamiento con Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos elimine el riesgo de transmisión de la infección por el VIH por contacto sexual o por transferencia de sangre, aunque es posible que el riesgo se reduzca. Los pacientes deben continuar tomando las precauciones adecuadas para prevenir la transmisión del VIH.

Enfermedad hepática

No se ha investigado la seguridad ni la farmacocinética del dolutegravir en pacientes con enfermedad hepática grave, **pero los pacientes con disfunción hepática pre-existente, pueden presentar una mayor frecuencia de anormalidades con la terapia antirretroviral combinada.** Por consiguiente, Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos solamente debe usarse en este grupo de pacientes si se considera que los beneficios son superiores a los riesgos, y con un seguimiento meticuloso de la seguridad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Pacientes con coinfección por el VIH y por el virus de la hepatitis B (VHB) o por el virus de la hepatitis C (VHC)

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con tratamiento antirretroviral combinado presentan un aumento del riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los médicos deben consultar las directrices actuales para el tratamiento de la infección por el VIH para conseguir el tratamiento óptimo de dicha infección en pacientes que presentan coinfección por el VHB.

La lamivudina y el ténofovir disoproxil fumarato también son activos frente al VHB. Por consiguiente, la interrupción del tratamiento con Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos en pacientes que presentan coinfección por el VIH y por el VHB puede asociarse a exacerbaciones agudas intensas de la hepatitis. Los pacientes que presentan coinfección por el VIH y por el VHB que interrumpan el tratamiento con Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos deben ser objeto de una vigilancia estrecha por medio de un seguimiento tanto clínico como analítico durante al menos cuatro meses tras la interrupción del tratamiento con Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos. Si procede, puede estar justificada la reanudación del tratamiento específico contra la hepatitis B. No se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede producir descompensación hepática.

Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Función renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El ténofovir se excreta principalmente a través de los riñones por medio de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa

No se recomienda usar Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos en pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, ya que no pueden conseguirse reducciones adecuadas de la dosis con el comprimido combinado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Se han descrito casos de insuficiencia renal, disfunción renal, elevación de la creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluido el síndrome de Fanconi) con el uso de ténofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica (ver sección 4.8). Se recomienda calcular el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos y cuando esté clínicamente indicado durante el tratamiento. Debe realizarse un seguimiento sistemático del aclaramiento de creatinina calculado y del fosfato sérico en los pacientes que presenten riesgo de disfunción renal.

En los pacientes que reciban ténofovir disoproxil fumarato debe reevaluarse la función renal en el plazo de una semana, con mediciones de las concentraciones de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina, si la concentración de fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o si el aclaramiento de creatinina disminuye por debajo de 50 ml/min (ver sección 4.8, tubulopatía proximal).

También debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos en pacientes en los que el aclaramiento de creatinina descienda por debajo de 50 ml/min o en los que el fosfato sérico descienda por debajo de 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Debe evitarse el uso concomitante de Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos con un medicamento nefrotóxico (por ejemplo, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si es inevitable el uso concomitante de ténofovir disoproxil fumarato y fármacos nefrotóxicos, debe vigilarse semanalmente la función renal.

Efectos óseos

En un estudio clínico controlado se observaron disminuciones de la densidad mineral ósea de la columna vertebral y cambios en los biomarcadores óseos con respecto al comienzo del estudio en los dos grupos de tratamiento, pero fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento con ténofovir disoproxil fumarato que en el grupo de comparación tratado con estavudina (ambos en combinación con lamivudina y efavirenz) a las 144 semanas. Las disminuciones de la densidad mineral ósea de la cadera fueron significativamente mayores en este grupo hasta 96 semanas. Sin embargo, no se observaron signos de anomalías óseas clínicamente relevantes ni un aumento del riesgo de fracturas durante 144 semanas.

El ténofovir se estudió en pacientes **adolescentes** con infección por el VIH-1 de 12 años de edad o más. En circunstancias normales, la densidad mineral ósea aumenta rápidamente en este grupo de edad. En este estudio, la velocidad media de ganancia de hueso fue inferior en el grupo tratado con ténofovir en comparación con el grupo que recibió un placebo. El crecimiento esquelético (estatura) no pareció verse

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

afectado. Los marcadores de recambio óseo en los pacientes pediátricos de 12 años de edad o más tratados con ténofovir indican un aumento del recambio óseo compatible con los efectos observados en adultos. Debido a los posibles efectos del ténofovir sobre el metabolismo óseo, Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos solamente debe utilizarse en adolescentes menores de 18 años si se considera que los beneficios superan el riesgo (ver también sección 4.8).

La tubulopatía renal proximal puede asociarse a anomalías óseas (que de forma infrecuente contribuyen a la aparición de fracturas) (ver sección 4.8). Si se sospecha la existencia de anomalías óseas, debe realizarse la consulta pertinente.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación rara pero grave y potencialmente mortal asociada al uso de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI). Se ha demostrado que diversos otros fármacos de este grupo causan acidosis láctica. Los datos preclínicos y clínicos indican que el riesgo de aparición de acidosis láctica, que se considera un supuesto efecto de grupo de los análogos nucleosídicos, es muy bajo para el ténofovir disoproxil fumarato y para la lamivudina. No obstante, no puede descartarse este riesgo. La acidosis láctica puede producirse después de pocos a varios meses de tratamiento con INTI. Los pacientes con hiperlactatemia pueden estar asintomáticos o gravemente enfermos o presentar síntomas inespecíficos tales como disnea, cansancio, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Algunos de los factores de riesgo de acidosis láctica relacionada con INTI son el sexo femenino y la obesidad. Los pacientes que presenten un aumento del riesgo deben ser objeto de un seguimiento clínico estricto. No obstante, no se recomienda realizar una prueba de cribado de hiperlactatemia en pacientes asintomáticos tratados con INTI. Los pacientes sintomáticos suelen presentar concentraciones > 5 mmol/l y requerir la retirada de todos los INTI. Las concentraciones de ácido láctico > 10 mmol/l suelen constituir una urgencia médica.

Lipodistrofia y trastornos metabólicos

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por el VIH. Aunque para otros antirretrovirales se dispone de indicios considerables de esta reacción adversa, los indicios para el ténofovir, para la lamivudina como agentes causales son débiles; de hecho, se ha demostrado que la sustitución de un análogo de la timidina (como la estavudina) por ténofovir aumenta la grasa en las extremidades en pacientes con lipoatrofia. Se ha asociado un riesgo mayor de lipodistrofia a factores tales como una edad mayor del paciente, una duración mayor del tratamiento antirretroviral y alteraciones metabólicas relacionadas. La exploración clínica debe incluir la evaluación de los signos físicos de la redistribución de la grasa. Debe sopesarse la posibilidad de medir los niveles de glucosa en sangre y los niveles de lípidos en suero en ayunas y de administrar el tratamiento apropiado para los trastornos lipídicos (ver sección 4.8).

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C. Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B (ver sección 4.8).

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos nucleosídicos y nucleotídicos causan un grado variable de daños mitocondriales. Se han recibido informes de disfunción mitocondrial en lactantes sin infección por el VIH expuestos a análogos nucleosídicos *in utero* o después del parto. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones adversas a menudo son transitorias. Se han notificado algunos trastornos neurológicos tardíos (hipertonía, convulsiones, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Todo niño expuesto *in utero* a análogos nucleosídicos y nucleotídicos, incluso los niños sin infección por el VIH, debe ser objeto de seguimiento clínico y analítico y debe ser sometido a una investigación exhaustiva para detectar una posible disfunción mitocondrial en caso de presentar signos o síntomas relevantes. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales de usar un tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Pancreatitis

El tratamiento con Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos debe detenerse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías analíticas indicativas de pancreatitis (ver sección 4.8).

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Interacciones medicamentosas

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

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina (ver sección 4.5). La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto es importante monitorizar la función renal cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina estándar 3a [ClCr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

No se recomienda administrar de forma concomitante Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos y didanosina debido a que la exposición a la didanosina aumenta significativamente tras la administración concomitante con ténofovir disoproxil fumarato (ver sección 4.5).

Osteonecrosis

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

Pacientes mayores

Los pacientes mayores tienen más probabilidad de presentar una función renal disminuida; por consiguiente, debe tenerse precaución al tratar con ténofovir disoproxil fumarato a pacientes mayores (ver más adelante).

Excipientes

Los comprimidos de Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 contienen 136 mg de lactosa por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

hereditaria a galactosa. ej. galactosemia, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones relacionadas con la lamivudina

La administración concomitante con trimetoprima/sulfametoxazol produce un aumento del 40% del área bajo la curva de concentración de la lamivudina. No es necesario ajustar la dosis de Dolutegravir/Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato 50 mg/300 mg/300 mg comprimidos. La lamivudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de la trimetoprima ni del sulfametoxazol.

Interacciones relacionadas con el tenofovir

Didanosina

No se recomienda administrar de forma concomitante tenofovir disoproxil fumarato y didanosina (ver sección 4.4 y la tabla siguiente).

Medicamentos eliminados por vía renal

Dado que el tenofovir se elimina principalmente a través de los riñones, la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con medicamentos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa a través de las proteínas de transporte hOAT 1, hOAT 3 o MRP 4 (como el cidofovir) puede aumentar las concentraciones séricas de tenofovir y/o de los medicamentos administrados de forma concomitante.

Debe evitarse el uso concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con un medicamento nefrotóxico, como aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (ver sección 4.4).

Dado que el tacrolímús puede afectar a la función renal, se recomienda una vigilancia estrecha cuando se administre de forma concomitante con tenofovir disoproxil fumarato.

Otras interacciones

En la tabla 1 a continuación se indican las interacciones entre Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg/300 mg comprimidos e inhibidores de la proteasa del VIH, así como entre el mismo y antivirales distintos de los inhibidores de la proteasa (el aumento de la exposición se indica como «↑»; la disminución de la exposición, como «↓»; la ausencia de cambio, como «↔»).

Tabla 2: Interacciones entre el tenofovir disoproxil fumarato y otros fármacos

Fármacos por área terapéutica (dosis en mg)	Efecto sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio de AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendación en relación con la administración concomitante con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir (400 mg una vez al día)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 21% C _{min} : ↓ 40% Tenofovir: AUC: ↑ 24% C _{max} : ↑ 14% C _{min} : ↑ 22%	Si se administran de forma concomitante atazanavir y Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg/300 mg comprimidos, el atazanavir debe administrarse en una dosis de 300 mg una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día («potenciación con ritonavir», ver más adelante).
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg una vez al día)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	No se recomienda ajustar la dosis. El aumento de la exposición al tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas al tenofovir, incluidos los trastornos renales. Debe vigilarse estrechamente la función renal (ver sección 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg dos veces al día)	Lopinavir/ritonavir: Sin efectos significativos sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	No se recomienda ajustar la dosis. El aumento de la exposición al tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas al tenofovir, incluidos los trastornos renales. Debe vigilarse estrechamente la función renal (ver sección 4.4).
Darunavir/ritonavir (300 mg/100 mg dos veces al día)	Darunavir: Sin efectos significativos sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	No se recomienda ajustar la dosis. El aumento de la exposición al tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas al tenofovir, incluidos los trastornos renales. Debe vigilarse estrechamente la función renal (ver sección 4.4).
INTI		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Didanosina (400 mg una vez al día)	Didanosina: AUC: ↑ 40-60%	El riesgo de reacciones adversas relacionadas con la didanosina (p. ej., pancreatitis, acidosis láctica) parece aumentar, y el número de linfocitos CD4 puede disminuir de forma significativa con la administración concomitante. Además, la didanosina en dosis de 250 mg administrada de forma concomitante con tenofovir en varios tratamientos antirretrovirales combinados diferentes se ha asociado a una tasa elevada de fracaso virológico. No se recomienda la administración concomitante de Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg/300 mg comprimidos y didanosina (ver sección 4.4).
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg/300 mg comprimidos no debe administrarse de forma concomitante con adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).
Entecavir (1 mg una vez al día)	AUC: ↔ C _{max} : ↔	No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg/300 mg comprimidos de forma concomitante con entecavir.

Estudios realizados con otros medicamentos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg/300 mg comprimidos de forma concomitante con indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (potenciado con ritonavir), metadona, ribavirina, rifampicina, tacrolimús o el anticonceptivo hormonal norgestimato/etinilestradiol.

Efecto de los alimentos

El tenofovir disoproxil fumarato debe tomarse con alimentos, ya que estos mejoran la biodisponibilidad del tenofovir (ver sección 5.2).

Interacciones relacionadas con la dolutegravir

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

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

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

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos (ver Tabla 1).

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 1.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre dolutegravir y la administración concomitante con medicamentos a se incluyen en la Tabla 1 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C_{max}", concentración al final del intervalo de dosificación como "C_t").

Tabla 1: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Agentes antivirales VIH-1		
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI (ver en la tabla más adelante).
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz (ver sección 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administran de forma concomitante con nevirapina. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina (ver sección 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección 5.2) debido a la falta de datos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Atazanavir/ritonavir	<p>Dolutegravir ↑</p> <p>AUC ↑ 62%</p> <p>C_{max} ↑ 34%</p> <p>C_t ↑ 121%</p> <p>Atazanavir ↔</p> <p>Ritonavir ↔</p> <p>(inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	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 (ver sección 5.2) debido a la falta de datos.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	<p>Dolutegravir ↓</p> <p>AUC ↓ 59%</p> <p>C_{max} ↓ 47%</p> <p>C_t ↓ 76%</p> <p>(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/ritonavir en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	<p>Dolutegravir ↓</p> <p>AUC ↓ 35%</p> <p>C_{max} ↓ 24%</p> <p>C_t ↓ 49%</p> <p>(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	<p>Dolutegravir ↔</p> <p>(No estudiado)</p>	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir	<p>Dolutegravir ↓</p> <p>AUC ↓ 22%</p> <p>C_{max} ↓ 11%</p> <p>C₂₄ ↓ 38%</p> <p>(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)</p>	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir	<p>Dolutegravir ↔</p> <p>AUC ↓ 4%</p> <p>C_{max} ↔ 0%</p> <p>C₂₄ ↓ 6%</p>	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _t ↑ 37% Telaprevir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzima CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 8% Boceprevir ↔ (controles históricos)	No es necesario ajuste de dosis.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Dofetilida	Dofetilida ↑ (No estudiado, potencial aumento mediante la inhibición del transportador OCT2)	La administración concomitante de dolutegravir y dofetilida está contraindicada debido a la potencial toxicidad, amenazante para la vida, causada por la alta concentración de dofetilida (ver sección 4.3).
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina.
<i>Anticonvulsivantes</i>		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital Carbamazepina	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 de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores metabólicos. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
<i>Agentes antimicóticos azoles</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan aluminio / magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la coadministración de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina (sección 4.4).
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _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 presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia***Embarazo***

Si la paciente tiene intención de quedarse embarazada o si se confirma que está embarazada en el primer trimestre, se debe cambiar a un tratamiento alternativo si es posible.

Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato

Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos del ténofovir disoproxil fumarato con respecto al embarazo, al desarrollo fetal, al parto o al desarrollo posnatal (ver sección 5.3). En los seres humanos no se ha establecido plenamente la seguridad del ténofovir en el embarazo. No obstante, se ha realizado un seguimiento de números suficientes de exposiciones durante el primer trimestre como para detectar al menos un aumento de dos veces del riesgo global de anomalías congénitas. No se observó un aumento de las anomalías congénitas (www.apregistry.com).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

No se ha notificado un aumento del riesgo de anomalías congénitas con lamivudina (www.apregistry.com). No obstante, no puede descartarse la existencia de riesgos para el feto.

Resumen del riesgo

Los datos preliminares de un estudio observacional han identificado un posible aumento del riesgo de defectos del tubo neural cuando el dolutegravir se administra en el momento de la concepción en comparación con los tratamientos antirretrovirales que no contienen dolutegravir. Dado que los defectos relacionados con el cierre del tubo neural se producen desde el momento de la concepción durante las seis primeras semanas de gestación, los embriones expuestos al dolutegravir desde el momento de la concepción durante las seis primeras semanas de gestación presentan un posible riesgo. Además, dos de las cuatro anomalías congénitas (encefalocele e iniencefalia) que se han observado con el uso del dolutegravir, aunque a menudo se denominan defectos del tubo neural, pueden producirse después del cierre del tubo neural, el período de tiempo que puede tener lugar después de las seis primeras semanas de gestación pero dentro del primer trimestre. Dado que se dispone de datos limitados de los tipos de defectos del tubo neural notificados asociados al uso de dolutegravir y debido a que puede no ser posible determinar con precisión la fecha de la concepción, evite el uso de dolutegravir desde el momento de la concepción hasta el final del primer trimestre del embarazo. No se han notificado defectos del tubo neural en niños de madres que han iniciado el tratamiento con dolutegravir después del primer trimestre del embarazo (*ver Datos*).

Si la paciente tiene intención de quedarse embarazada o si se confirma que está embarazada en el primer trimestre durante el tratamiento con dolutegravir, cambie a un tratamiento alternativo si es posible. Informe a las adolescentes y a las mujeres adultas embarazadas del posible riesgo para los embriones expuestos al dolutegravir desde el momento de la concepción hasta el final del primer trimestre del embarazo.

No se dispone de datos suficientes en el ser humano sobre el uso de dolutegravir durante el embarazo para evaluar de forma definitiva el riesgo de anomalías congénitas y aborto asociado al fármaco. Se desconoce el riesgo basal de anomalías congénitas graves en la población indicada.

En estudios de reproducción en animales, no ha habido indicios de resultados adversos para el desarrollo con dolutegravir con exposiciones sistémicas (AUC) inferiores (en conejos) y aproximadamente 27 veces superiores (en ratas) a la exposición en el ser humano con la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRSH) de dolutegravir (*ver Datos*).

Datos en el ser humano: A fecha de mayo de 2018, en un estudio en curso de vigilancia del desenlace del parto realizado en Botswana, se han notificado cuatro casos de defectos del tubo neural en 426 partos (0,94 %) en madres que estaban recibiendo tratamientos que contenían dolutegravir en el momento de la concepción. En comparación, las tasas de prevalencia de defectos del tubo neural fueron del 0,12 % (14/11.300) en el grupo no tratado con dolutegravir y del 0,09 % (61/66.057) en el grupo no infectado por el VIH. Los cuatro casos notificados fueron un caso de cada uno de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

siguientes: encefalocele, anencefalia, mielomeningocele e iniencefalia. Ningún niño nacido de mujeres que iniciaron el tratamiento con dolutegravir durante el embarazo presentó un defecto del tubo neural (n = 2.812).

Los datos analizados hasta ahora de otras fuentes tales como el Registro de embarazos con antirretrovirales, ensayos clínicos y datos de poscomercialización no son suficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural con el dolutegravir.

Datos en animales: se administró dolutegravir por vía oral en dosis de hasta 1.000 mg por kilogramo al día a ratas y conejos gestantes entre los días 6 y 17 y entre los días 6 y 18 de gestación, respectivamente, y a ratas desde el día 6 de gestación hasta la lactancia/día 20 después del parto. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (ratas y conejos) o pre/posnatal (ratas) hasta la dosis más alta estudiada. Durante la organogénesis, las exposiciones sistémicas (AUC) al dolutegravir fueron, en conejos, inferiores a la exposición en el ser humano con la DMRSH, y en ratas, aproximadamente 27 veces mayores que la exposición en el ser humano con la DMRSH. En el estudio del desarrollo pre/posnatal en ratas, se observó una disminución del peso corporal de las crías en desarrollo durante la lactancia con una dosis tóxica para la madre (aproximadamente 27 veces mayor que la exposición en el ser humano con la DMRSH).

Lactancia materna

Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato

En los estudios realizados en animales se ha demostrado que sus **componentes** se excretan en la leche materna.

Deben consultarse las recomendaciones actuales sobre el VIH y la lactancia (como las de la OMS) antes de aconsejar a las pacientes a este respecto. Las opciones preferidas pueden variar según las circunstancias locales.

Dolutegravir Resumen del riesgo

Los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH-1 en los Estados Unidos no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión posnatal de la infección por el VIH-1.

Debido a la posibilidad de (1) transmisión del VIH-1 (en niños seronegativos para el VIH), (2) desarrollo de resistencia vírica (en niños seropositivos para el VIH) y (3) reacciones adversas en un niño lactante similares a las observadas en los adultos, indique a las madres que no amamenten a sus hijos si están recibiendo dolutegravir.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Datos

Datos en animales: el dolutegravir fue el componente farmacológico principal excretado en la leche de ratas lactantes después de una dosis oral única de 50 mg por kilogramo el día 10 de lactación, con concentraciones en la leche de hasta aproximadamente 1,3 veces la concentración plasmática materna observada 8 horas después de la dosis.

Fertilidad**Mujeres y hombres con capacidad reproductiva****Prueba de embarazo**

Realice una prueba de embarazo en adolescentes y mujeres adultas con capacidad reproductiva antes del inicio del tratamiento con dolutegravir.

Anticoncepción

Las adolescentes y las mujeres adultas con capacidad reproductiva deben evitar el uso del dolutegravir desde el momento de la concepción hasta el final del primer trimestre del embarazo debido al posible riesgo de defectos del tubo neural.

Indique a las adolescentes y mujeres adultas con capacidad reproductiva que estén tomando dolutegravir que usen de forma sistemática un método anticonceptivo eficaz.

4.8 Reacciones adversas***Dolutegravir/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato***

Las reacciones adversas que se consideran al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con lamivudina se presentan a continuación en función del sistema corporal, la clase de órgano y la frecuencia absoluta. Según la frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: neutropenia, anemia (en ocasiones intensa), trombocitopenia.

Muy raros: aplasia eritrocitaria pura.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Muy frecuentes: hipofosfatemia.

Raros: acidosis láctica.

Frecuencia no conocida: hipopotasemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo.

Frecuentes: cefalea e insomnio.

Muy raros: neuropatía periférica (parestesia).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos, síntomas nasales.

Muy raros: disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos.

Frecuentes: dolor abdominal/cólico intestinal, flatulencia.

Raros: pancreatitis, elevación de la amilasa sérica.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Raros: hepatitis.

Frecuencia no conocida: esteatosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: exantema, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, trastorno muscular.

Frecuencia no conocida: rabdomiólisis, osteomalacia (se manifiesta por dolor óseo y con poca frecuencia contribuye a la aparición de fracturas), debilidad muscular, miopatía, osteonecrosis.

Trastornos renales y urinarios

Raros: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, tubulopatía renal proximal (incluido el síndrome de Fanconi), elevación de la creatinina sérica.

Muy raros: necrosis tubular aguda.

Frecuencia no conocida: nefritis (incluida la nefritis intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: cansancio, malestar general, fiebre.

Muy raros: astenia.

Frecuencia no conocida: síndrome de reconstitución inmunitaria.

Las siguientes reacciones adversas, recogidas bajo los encabezados de sistemas corporales anteriormente indicados, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta por dolor óseo y con poca frecuencia contribuye a la aparición de fracturas), hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía e hipofosfatemia. Estas reacciones adversas no se consideran relacionadas causalmente con el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en ausencia de tubulopatía renal proximal.

En pacientes infectados por el VHB, han aparecido signos clínicos y analíticos de exacerbación de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento de la infección por el VHB (ver sección 4.4).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia, e hiperlactatemia (ver sección 4.4).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por el VIH, con pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

Dolutegravir***Resumen del perfil de seguridad***

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

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

Tabla de reacciones adversas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Reacciones Adversas

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 $\mu\text{mol/L}$ 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.

Parámetros metabólicos

El peso, la glucosa y los niveles de lípidos en la sangre pueden aumentar con la terapia antirretroviral.

Coinfección con Hepatitis B o C

En estudios Fase III se permitió incluir pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior normal (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. En algunos sujetos coinfectados con hepatitis B y/o C se observaron aumentos en las ~~enzimas analíticas~~ **enzimas** hepáticas consistentes con un síndrome de reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En base a los limitados datos disponibles en adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 40 kg), no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación

4.9 Sobredosis

Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En caso de sobredosis debe vigilarse en los pacientes la posible aparición de reacciones adversas (ver las secciones 4.8 y 5.3) y debe administrarse el tratamiento de soporte habitual en caso necesario.

El ténofovir puede eliminarse por hemodiálisis; la mediana del aclaramiento del ténofovir por hemodiálisis es de 134 ml/min. No se ha estudiado la eliminación del ténofovir por diálisis peritoneal.

Debido a que se eliminó una cantidad insignificante de lamivudina mediante hemodiálisis (4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automática, no se sabe si la hemodiálisis continua proporcionaría un beneficio clínico en caso de sobredosis de lamivudina.

Dolutegravir

Actualmente la experiencia sobre sobredosis con dolutegravir es limitada.

La limitada experiencia con dosis únicas altas (hasta 250 mg en sujetos sanos) no reveló síntomas ni signos específicos, aparte de los incluidos como reacciones adversas.

Se debe realizar un control posterior conforme indique la clínica o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: No asignado Código ATC: **J05AR27**

Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

La lamivudina, el enantiómero negativo de la 2'-desoxi-3'-tiacitidina, es un análogo didesoxinucleosídico. El ténofovir disoproxil fumarato se convierte *in vivo* en ténofovir, un análogo de nucleósidos monofosfato (nucleótidos) de la adenosina monofosfato.

La lamivudina y el ténofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar lamivudina trifosfato y ténofovir difosfato, respectivamente. La lamivudina trifosfato y el ténofovir difosfato inhiben de forma competitiva la transcriptasa inversa del VIH-1, dando lugar a la terminación de la cadena de DNA. Ambas sustancias son activas contra el VIH-1 y contra el VIH-2, así como contra el virus de la hepatitis B.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Resistencia:

En muchos casos en los que falla un tratamiento combinado que contiene lamivudina se produce la selección de la mutación M184V en una etapa temprana. La mutación M184V causa resistencia de alto nivel a la lamivudina (reducción de la sensibilidad por un factor > 300). El virus con la mutación M184V se replica peor que el virus de tipo salvaje (natural). La mutación M184V causa resistencia de alto nivel a la lamivudina (reducción de la sensibilidad por un factor > 300).

Los datos *in vitro* indican que el mantenimiento de la lamivudina en el tratamiento antirretroviral combinado a pesar de la aparición de la mutación M184V podría proporcionar una actividad antirretroviral residual (probablemente mediante la alteración de la capacidad replicativa del virus). No se ha determinado la importancia clínica de estos resultados.

La resistencia cruzada que confiere la mutación M184V está limitada en el grupo de antirretrovirales de los inhibidores de nucleósidos/nucleótidos. La mutación M184V confiere resistencia cruzada frente a la emtricitabina. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovirales frente al VIH-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene sus actividades antirretrovirales frente al VIH-1 resistente a la lamivudina que solamente presenta la mutación M184V. El virus con la mutación M184V muestra una reducción < 4 veces en la sensibilidad a la didanosina; no se conoce la importancia clínica de este hecho.

Cuando se cultiva el VIH-1 en presencia de concentraciones crecientes de ténofovir se produce la selección *in vitro* de la mutación K65R. Esta mutación también puede aparecer *in vivo* en caso de fracaso virológico de un tratamiento combinado que contiene ténofovir. La mutación K65R reduce la sensibilidad al ténofovir *in vitro* aproximadamente por un factor de 2, y se ha asociado a una falta de respuesta a los tratamientos combinados que contienen ténofovir.

Estudios clínicos realizados en pacientes tratados previamente han evaluado la actividad anti-VIH del ténofovir frente a cepas del VIH-1 con mutaciones asociadas a análogos de la timidina (TAM), que no son objeto de selección por el ténofovir. Los pacientes en los que el VIH expresaba 3 o más TAM que incluían las mutaciones M41L o L210W mostraron una reducción de la respuesta al ténofovir.

Eficacia clínica

Cuando se combinó ténofovir disoproxil fumarato y lamivudina con efavirenz en pacientes con infección por el VIH-1 no tratados previamente, la proporción de pacientes (población por intención de tratar) con una concentración de RNA del VIH < 50 copias/ml fue del 76,3% y del 67,8% a las 48 y a las 144 semanas, respectivamente.

No se han realizado estudios específicos con la combinación Ténofovir disoproxil fumarato, Lamivudina, Dolutegravir en adolescentes.

Dolutegravir**Mecanismo de acción**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Actividad antiviral en cultivo celular

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

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

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

Efecto en el suero humano

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

Resistencia

Resistencia *in vitro*

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

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

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

Resistencia *in vivo*

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

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

Efectos en el electrocardiograma

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

Eficacia clínica y seguridad

Varios estudios clínicos, han confirmado la eficacia y seguridad de los componentes individuales de esta dosis fija.

Productos combinados: Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato, se han utilizado como productos individuales, en distintos regímenes combinados. No se han realizado estudios clínicos con esta combinación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Lamivudina

Absorción y biodisponibilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La lamivudina se absorbe de forma rápida tras su administración oral. La biodisponibilidad es del 80% al 85%.

Después de la administración de una dosis única de un comprimido de Efavirenz/Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato 600 mg/300 mg/300 mg comprimidos en voluntarios sanos, la media (\pm SD) de la C_{max} de la lamivudina fue de 2.483 (\pm 706) ng/ml y el valor correspondiente del AUC fue de 13.457 (\pm 3.717) ng·h/ml. La media (\pm SD) del t_{max} de la lamivudina fue de 1,92 (\pm 0,93) horas. La administración concomitante de lamivudina con alimentos causa un retraso del t_{max} y una C_{max} más baja (disminución del 47%). Sin embargo, el grado de absorción de la lamivudina (basado en el AUC) no varía.

Distribución

Los estudios de lamivudina por vía intravenosa mostraron que el volumen de distribución aparente medio es de 1,3 l/kg. La lamivudina muestra una farmacocinética lineal en el intervalo posológico terapéutico y presenta una unión limitada a la proteína plasmática principal, la albúmina (< 36% de albúmina sérica *in vitro*).

Metabolismo

El metabolismo de la lamivudina es una vía menor de eliminación. La lamivudina se elimina principalmente sin transformar mediante excreción renal. La probabilidad de interacciones farmacológicas metabólicas con la lamivudina es baja debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la baja unión a las proteínas plasmáticas.

Eliminación

La semivida de eliminación observada de la lamivudina es de 5 a 7 horas. Se ha calculado que la semivida del trifosfato de lamivudina intracelular es de aproximadamente 22 horas. El aclaramiento sistémico medio de la lamivudina es de aproximadamente 0,32 l/h por kilogramo, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) que incluye la secreción tubular a través del sistema de transporte de cationes orgánicos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal: los estudios en pacientes con disfunción renal muestran que la disfunción renal afecta a la eliminación de la lamivudina. Se recomienda reducir la dosis en los pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina \leq 50 ml/min (ver sección 4.2).

Tenofovir disoproxil fumarato

El tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco éster hidrosoluble, que se convierte rápidamente *in vivo* en tenofovir y formaldehído. El tenofovir se convierte en el interior de la célula en monofosfato de tenofovir y en el componente activo, difosfato de tenofovir.

Absorción

Tras la administración oral de tenofovir disoproxil fumarato a pacientes con infección por el VIH, el tenofovir disoproxil fumarato se absorbe rápidamente y se convierte en tenofovir. La biodisponibilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

oral del ténofovir a partir de ténofovir disoproxil fumarato en pacientes en ayunas fue de aproximadamente el 25%.

La administración de ténofovir disoproxil fumarato con una comida rica en grasas aumentó la biodisponibilidad oral, con un aumento del AUC del ténofovir de aproximadamente el 40% y un aumento de la C_{max} de aproximadamente el 14%.

Después de la administración de una dosis única de un comprimido de Efavirenz/Lamivudina/Ténofovir disoproxil fumarato 600 mg/300 mg/300 mg comprimidos en voluntarios sanos, la media (\pm SD) de la C_{max} del ténofovir fue de 277 (\pm 79) ng/ml y el valor correspondiente del AUC fue de 2.358 (\pm 627) ng·h/ml. La media (\pm SD) del t_{max} del ténofovir fue de 1,17 (\pm 0,57) horas.

Distribución

Tras la administración intravenosa, se calculó que el volumen de distribución en equilibrio estacionario del ténofovir fue de aproximadamente 800 ml/kg. La unión *in vitro* del ténofovir a proteínas plasmáticas o séricas fue inferior al 0,7% y al 7,2%, respectivamente, en el intervalo de concentraciones de ténofovir de 0,01 a 25 μ g/ml.

Eliminación

El ténofovir se excreta principalmente a través del riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente el 70-80% de la dosis sin transformar en la orina tras la administración intravenosa. Se ha calculado que el aclaramiento total es de aproximadamente 230 ml/h por kilogramo (aproximadamente 300 ml/min). Se ha calculado que el aclaramiento renal es de aproximadamente 160 ml/h por kilogramo (aproximadamente 210 ml/min), superior al índice de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa es una parte importante de la eliminación del ténofovir. Tras la administración oral, la semivida terminal del ténofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

Los estudios realizados han determinado que la vía de la secreción tubular activa del ténofovir es la entrada en las células del túbulo proximal por los transportadores de aniones orgánicos humanos (hOAT) de tipos 1 y 3 y la salida a la orina por la proteína multifarmacoresistente de tipo 4 (MRP 4). Estudios *in vitro* han determinado que ni el ténofovir disoproxil fumarato ni el ténofovir son sustratos de las enzimas CYP450.

Edad y sexo

Datos limitados sobre la farmacocinética del ténofovir en las mujeres indican la ausencia de un efecto importante relacionado con el sexo. La exposición al ténofovir alcanzada en pacientes adolescentes que recibieron dosis diarias orales de ténofovir de 300 mg fue similar a la alcanzada en adultos que recibieron dosis una vez al día de ténofovir de 300 mg.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en niños ni en personas mayores (de más de 65 años). No se ha estudiado específicamente la farmacocinética en diferentes grupos étnicos.

Disfunción renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos del ténofovir tras la administración de una dosis única de ténofovir disoproxil fumarato de 300 mg a 40 pacientes sin infección por el VIH y sin infección por el VHB que presentaban diversos grados de disfunción renal, definida en relación con el aclaramiento de creatinina (CrCl) basal (función renal normal si CrCl > 80 ml/min; disfunción leve si CrCl = 50-79 ml/min; disfunción moderada si CrCl = 30-49 ml/min; y disfunción grave si CrCl = 10-29 ml/min). En comparación con los pacientes que presentaban una función renal normal, la exposición media (%CV) al ténofovir aumentó de 2.185 (12%) ng·h/ml en los sujetos con un CrCl > 80 ml/min a 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml y 15.985 (45%) ng·h/ml, respectivamente, en los pacientes que presentaban disfunción renal leve, moderada y grave. Las recomendaciones posológicas en pacientes con disfunción renal, con un intervalo de administración aumentado, se prevé que den lugar a concentraciones plasmáticas máximas más altas y a valores de C_{min} más bajos en pacientes con disfunción renal en comparación con los pacientes que presentan una función renal normal. No se conocen las implicaciones clínicas de este hecho.

En pacientes con insuficiencia renal terminal (CrCl < 10 ml/min) que requerían hemodiálisis, las concentraciones de ténofovir entre diálisis aumentaron sustancialmente durante 48 horas, alcanzándose una C_{max} media de 1.032 ng/ml y una AUC_{0-48h} media de 42.857 ng·h/ml. Se recomienda modificar el intervalo de administración del ténofovir disoproxil fumarato 300 mg en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o en pacientes que ya padezcan insuficiencia renal terminal y requieran diálisis (ver sección 4.2).

No se ha estudiado la farmacocinética del ténofovir en pacientes no tratados con hemodiálisis que presenten un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes con insuficiencia renal terminal tratados con diálisis peritoneal o con otras formas de diálisis.

Disfunción hepática

Se administró una dosis única de 300 mg de ténofovir disoproxil fumarato a pacientes sin infección por el VIH y sin infección por el VHB que presentaban diversos grados de disfunción hepática definida conforme a la clasificación de Child-PughTurcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos del ténofovir no variaron de forma sustancial en los sujetos que presentaban disfunción hepática, lo cual indica que no es necesario ajustar la dosis en estos sujetos. La media (%CV) de la C_{max} y del $AUC_{0-\infty}$ del ténofovir fue de 223 (34,8%) ng/ml y de 2.050 (50,8%) ng·h/ml, respectivamente, en los sujetos normales en comparación con 289 (46,0%) ng/ml y 2,31X (43,5%) ng·h/ml en los sujetos con disfunción hepática moderada y con 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng·h/ml en los sujetos con disfunción hepática grave.

Farmacocinética intracelular

El difosfato de ténofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en las células mononucleares en sangre periférica activadas y de 50 horas en las células mononucleares en sangre periférica en reposo.

Dolutegravir

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Absorción

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

Los alimentos aumentaron el grado y enlentecieron la velocidad de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el AUC (0- ∞) de dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la C_{max} en un 46%, 52% y 67% y prolongó la T_{max} a 3, 4 y 5 horas respectivamente desde las 2 horas en condiciones de ayuno. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar Dolutegravir con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa (ver sección 4.2).

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Distribución

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 17 L a 20 L, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo un régimen estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI_{50}).

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

Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónico de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Interacciones medicamentosas

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

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

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

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 \log_{10} en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg. La modelización PK/PD utilizando datos combinados de ensayos clínicos en pacientes con resistencia en la integrasa sugieren que aumentar la dosis de 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día puede aumentar la eficacia de dolutegravir en pacientes con resistencia en la integrasa y con opciones de tratamiento limitadas debido a la resistencia multi clase avanzada. La proporción de respondedores (<50 copias/ml de ARN HIV-1) en la semana 24 fue predicha para aumentar entorno a 4-18% en los sujetos con Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Aunque estos resultados simulados no han sido confirmados en ensayos clínicos, esta dosis alta puede considerarse en presencia de las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

mutaciones secundarias Q148 + ≥ 2 de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I en pacientes con tratamientos generales limitados debido a la resistencia multi clase avanzada. No hay datos clínicos sobre la seguridad ni la eficacia de la dosis de 100 mg dos veces al día. El tratamiento concomitante con atazanavir incrementa notablemente la exposición de dolutegravir y no se debe utilizar en combinación con dosis altas, ya que no se ha establecido la seguridad a la exposición resultante de dolutegravir.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (entre 12 y <18 años de edad) infectados por el VIH-1 y previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis diaria oral de Dolutegravir 50 mg da lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron Dolutegravir 50 mg por vía oral una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Sexo

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

Raza

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

Coinfección con Hepatitis B o C

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Lamivudina

La administración de lamivudina en estudios de toxicidad en animales en dosis altas no se asoció a ninguna toxicidad de órganos importantes. La lamivudina no fue mutagénica en ensayos bacterianos, pero mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo del linfoma de ratón. La lamivudina no fue genotóxica *in vitro* en dosis que produjeron concentraciones plasmáticas unas 40-50 veces mayores que las concentraciones plasmáticas clínicas previstas. Debido a que la actividad mutagénica *in vitro* de la lamivudina no pudo confirmarse en ensayos *in vivo*, se llega a la conclusión de que la lamivudina no debería representar un peligro genotóxico para los pacientes que reciban tratamiento.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas y ratones no mostraron un potencial carcinogénico relevante para el ser humano.

Ténofovir disoproxil fumarato

Los estudios preclínicos realizados en ratas, perros y monos revelaron efectos sobre órganos diana en el tracto gastrointestinal, los riñones y el hueso, así como una disminución de la concentración sérica de fosfato. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y como una reducción de la densidad mineral ósea (ratas y perros). Los resultados de los estudios realizados en ratas y en monos indicaron que existía una disminución relacionada con la sustancia en la absorción intestinal de fosfato con una posible reducción secundaria de la densidad mineral ósea. Sin embargo, no pudo extraerse ninguna conclusión sobre los mecanismos que subyacen a estas reacciones adversas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Se realizaron estudios sobre la reproducción en ratas y conejos. No se observó ningún efecto sobre los parámetros de apareamiento o fertilidad ni sobre ningún parámetro relacionado con el embarazo o con el feto. No se observaron alteraciones fetales manifiestas de los tejidos blandos o esqueléticos. El ténofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y el peso de las crías en estudios de toxicidad periposnatal.

Los estudios de genotoxicidad han mostrado que el ténofovir disoproxil fumarato fue negativo en el ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo* pero positivo para la inducción de mutaciones directas en el ensayo de células de linfoma de ratón L5178Y *in vitro* en presencia o en ausencia de activación metabólica por S9. El ténofovir disoproxil fumarato fue positivo en el ensayo de Ames (cepa TA 1535) en dos de tres estudios, una vez en presencia de la mezcla S9 (aumento de 6,2 a 6,8 veces) y una vez sin la mezcla S9. El ténofovir disoproxil fumarato también fue débilmente positivo en un ensayo de síntesis de DNA no programada *in vivo/in vitro* en hepatocitos primarios de rata.

El ténofovir disoproxil fumarato no mostró ningún potencial carcinógeno en un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratas. Un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratones mostró una incidencia baja de tumores duodenales, que se consideraron probablemente relacionados con concentraciones locales altas de ténofovir disoproxil fumarato en el tracto gastrointestinal en una dosis de 600 mg/kg al día. Aunque no está claro el mecanismo de formación de tumores, es improbable que los hallazgos tengan relevancia para el ser humano.

Dolutegravir

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

Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

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

La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

producen exposición sistémica de aproximadamente 21 y 0,82 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m² son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 15 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 5 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.

Condiciones de almacenamiento: *según lo aprobado en el registro sanitario*

REFERENCIAS

European SmPC, Tivicay, available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf

European SmPC, Viread, available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf

Viread, US prescribing information, available at: www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf

European SmPC, Epivir, available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf

WHO: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf

TIVICAY: FDA: prospecto de etiquetado (ViiV Healthcare) - Referencia: 4317592.

Further references relevant to sections of the SmPC include:

Section 4.5

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

van Leth et al Lancet. 2004;363:1253-63

European SmPC Telzir. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000534/WC500035345.pdf

European SmPC Crixivan. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000128/WC500035730.pdf

Smith et al. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3558-3561

Kaletra, Scientific Discussion. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000368/WC500039040.pdf

European SmPC Aptivus. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf

European SmPC Prezista. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf

Sriwiryajan et al. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:479-83

European SmPC Vfend: Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf

German P, et al. 14th CROI, Los Angeles, February 2007, abstract 577

DiCenzo et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4328-4331

SE Cohn et al. Clin Pharm Ther 2007; 81:222-7

Clarke et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 51:213-17.

Wire et al. AIDS 2004;18:897-907

Aarnoutse et al. Clin Pharmacol Ther 2002;71:57-67

European SmPC Inivrase. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf

Reyataz, US prescribing information, available at: packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf

Section 4.6.

Antiretroviral Pregnancy Registry. Available at : www.apregistry.com.

WHO: Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRIPTEGA 50/300/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Section 5.1

Gallant et al, JAMA 2004 ;292 :191-201

Section 5.2

Haas et al. AIDS 2004 ;18:2391-400

Klein et al. Pharmacogenet Genomics 2005;15:861-73

Barreiro et al. J Infect Dis 2007;195:973-9