FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIROPIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO
VIROPIL comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir (como sal sódica)	50 mg
Tenofovir disoproxil (como fumarato)	300 mg
Lamivudina	300 mg

Excipientes c.s.: ***Según lo aprobado en el registro sanitario***

3. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DE ENVASE:
Los comprimidos recubiertos de VIROPIL tiene forma de cápsulas, de color blanco a blanquecino, grabado con "HP553" en un lado y liso en el otro lado
Forma Forma Farmacéutica y Vía de Administración: Comprimidos recubiertos, Vía Oral
Envases conteniendo X comprimidos recubiertos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas
VIROPIL está indicado para el tratamiento de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana-1 (VIH-1) en adultos y adolescentes que pesen al menos 30 kg".

4.2 Posología y forma de administración
Como sucede con todos los antirretrovirales, para el caso de VIROPIL debe ser prescrito por médicos con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Posología
La elección de VIROPIL como tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH-1 pretratados debe basarse en la prueba de resistencia viral del paciente y/o el historial de tratamiento de los pacientes, de igual forma en pacientes näive. Es decir, para ambos casos se requiere una evaluación minuciosa e integral del paciente.

Adultos:

- **La dosis normal es un comprimido una vez al día.**

Ajustes de dosis
Cuando esté indicada la interrupción del tratamiento con uno de los componentes de Viropil o cuando sea necesaria una modificación de la dosis, se deben utilizar preparaciones separadas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo. Consulte la información individual de cada producto para estos medicamentos.
Cuando se sabe o se sospecha que la infección del paciente por VIH-1, es resistente a los inhibidores de la integrasa, se necesitan dosis adicionales de dolutegravir. Consulte la información de dolutegravir para obtener más información.

Adolescentes:

- **Los adolescentes que pesen por lo menos 30 kg pueden tomar la dosis de adultos de un comprimido una vez al día. No hay información suficiente sobre el uso de dolutegravir en adolescentes con infección por VIH-1 que sea resistente a los inhibidores de la integrasa.**

Se debe Tragar el comprimido con un poco de líquido. VIROPIL se puede tomar con o sin alimentos.

En base a lo señalado, para VIROPIL, "***se recomienda una dosis diaria de un comprimido, sin fraccionar o asociar a otros Antirretrovirales, a no ser que el médico tratante determine otro tratamiento o asociación".***

La posología de VIROPIL a implementar está basada en la experiencia del uso clínico de cada uno de los componentes de VIROPIL y de los resultados arrojados por el estudio de Bioequivalencia de VIROPIL que emplea la formulación de este producto en donde se incorpora en un solo comprimido los tres principios activos versus la formulación de cada uno de los innovadores por sí solos, a saber: Dolutegravir (Tivicay), Lamivudina (Epivir) y Tenofovir disoproxil fumarato (Viread).

Niños

Viropil no debe usarse en niños que pesen menos de 30 kg, ya que no se pueden lograr los ajustes de dosis apropiados con este producto. Se requieren formulaciones separadas que contengan cantidades menores de dolutegravir, tenofovir disoproxil o lamivudina.

Dosis olvidadas

La recomendación que se debe indicar al paciente por parte del cuerpo médico es la siguiente: Si el paciente olvida tomar una dosis de VIROPIL, debe tomar VIROPIL tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma se deba administrar en un tiempo mayor a **12 ~~4~~** horas. Por el contrario, si la siguiente toma se debe administrar en menos de **12 ~~4~~** horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual. (Un comprimido al día siempre a la misma hora)

Pacientes de edad avanzada

Existen pocos datos disponibles sobre el uso de cada uno los componentes de VIROPIL por sí solos en pacientes de edad avanzada (65 años o mayores). Lo anterior, se debe a que no se han documentado ni publicado datos específicos para este grupo etario, por lo que se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios al funcionamiento de órganos vitales (hígado, riñón, etc..) asociados con la edad, como la disminución en la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

Viropil debe administrarse con precaución a pacientes de edad avanzada

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 mL / minuto):

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina> 50 mL / minuto):
Viropil no se recomienda para su uso en pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL / minuto, ya que no es posible realizar ajustes de dosis adecuados. Para estos pacientes, deben usarse formulaciones separadas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo.

Interrupción de la terapia.
Si se suspende Viropil en pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), estos pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar evidencia de exacerbación de la hepatitis

Deterioro hepático
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado A o B de Child-Pugh). No se dispone de datos sobre dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh); por lo tanto, Viropil debe usarse con precaución en estos pacientes.

Forma de administración
Vía oral.
VIROPIL puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2). Es importante tener presente que, si bien los alimentos y comidas en general no interfieren con los principios activos incluidos en VIROPIL. Es importante aclarar que como VIROPIL contiene dolutegravir, este producto debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición en pacientes que presentan resistencia a los inhibidores de la integrasa (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148) (ver sección 5.2). Pero alejado del uso de antiácidos 2 horas antes y 4 horas después haber ingerido la dosis de VIROPIL

4.3 Contraindicaciones
Hipersensibilidad a los principios activos Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir disproxil fumarato o alguno de los excipientes incluidos en la composición del producto VIROPIL, favor revisar sección COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO.
Por contener dolutegravir está contra indicada su administración concomitante con dofetilida (ver sección 4.5). es importante que se revise las interacciones farmacológicas.
Medicamentos con margen terapéutico estrecho, que son sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), que incluyen, entre otros, fampridina (también conocida como dalfampridina).

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

VIROPIL debe ser usado con especial cuidado en los siguientes casos:

Por Contener Dolutegravir se recomienda tener precaución en el uso de la terapia cTAR con VIROPIL en los siguientes casos:
1° Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés
La decisión de usar VIROPIL que contiene el principio activo “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).

2° Reacciones de hipersensibilidad
[Advertencias y precauciones al momento de decidir el uso de VIROPIL]
Como se ha indicado las reacciones de hipersensibilidad son un factor importante de cuidados y precauciones en los pacientes con VIH, ya que VIROPIL contiene tres antirretrovirales [Dolutegravir-Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato]

2°a.- Por contener Dolutegravir se debe tener presente la información clínica que está documentado y es de conocimiento público, a saber:
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 los análisis de laboratorio de las aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. La demora en el cese del tratamiento con dolutegravir u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.

Síndrome de Reconstitución Inmune (Por contener: Dolutegravir/Lamivudina/Tenofovir DF)
En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave al momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), como es el caso de usar VIROPIL, podría aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC.

Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune.

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

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

Interacciones medicamentosas
Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición de cada uno de los principios activos incluidos en VIROPIL como sucede con 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).
Por lo tanto, al establecer el tratamiento con VIROPIL, se sabe que el componente Dolutegravir aumenta las concentraciones de metformina. Y 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 VIROPIL 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 VIROPIL. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (Clearance de creatinina estadio 3a [ClCr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

Por contener Tenofovir DF que se sabe se elimina principalmente por el riñón. Y que en la práctica clínica se han notificado casos de falla renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y túbulopatía proximal (incluyendo el síndrome de Fanconi). Es decir, cada vez que se incorpore un paciente al tratamiento con VIROPIL debe ser evaluado todos los parámetros que den cuenta del estado y funcionamiento renal.

Monitorización renal
Se recomienda que se calcule el Clearance de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con VIROPIL por contener tenofovir disoproxilo fumarato y que también se monitorice la función renal (clearance de creatinina y fosfato sérico) después de dos a cuatro semanas de tratamiento, después de tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Tratamiento renal
Una vez establecido el tratamiento con VIROPIL , se debe evaluar, los exámenes de laboratorio como son Fósforo Sérico y Clearance de Creatinina, y como este producto incorpora al Tenofovir disoproxil fumaratosi el valor del fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el clearance de creatinina disminuye a < 50 ml/min en cualquier paciente adulto que esté recibiendo VIROPIL , se debe repetir esos exámenes de laboratorio a la semana para la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Asimismo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con VIROPIL por contener tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes adultos con una disminución del clearance de creatinina a < 50 ml/min o con una disminución del fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con VIROPIL por contener tenofovir disoproxilo fumarato en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Administración conjunta y riesgo de toxicidad renal
Se debe evitar el uso concomitante de VIROPIL por contener tenofovir disoproxilo fumarato o el uso reciente de fármacos nefrotóxicos (p. ej. aminoglicósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si el uso concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato y fármacos nefrotóxicos es inevitable, se debe controlar semanalmente la función renal.
Se han notificado casos de **Falla Renal Aguda** después del inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxilo fumarato con factores de riesgo para insuficiencia renal. Por lo tanto, Si se necesita administrar VIROPIL (que contiene tenofovir disoproxilo fumarato) de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Como se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo fumarato, se debe evitar el uso concomitante de VIROPIL en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes es necesaria una monitorización estrecha de la función renal (ver sección 4.5). En los pacientes con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de VIROPIL que contiene tenofovir disoproxilo fumarato con un inhibidor de la proteasa potenciado. VIROPIL que contiene Tenofovir disoproxilo fumarato no se ha evaluado clínicamente en pacientes que reciben medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte del transportador de aniones orgánicos humanos (TAOh) 1 y 3 ó MRP 4 (p. ej., cidofovir, un conocido medicamento nefrotóxico). Estas proteínas del transportador renal pueden ser responsables de la secreción tubular y en parte de la eliminación renal de tenofovir y cidofovir. Por lo tanto, la farmacocinética de estos medicamentos, que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte TAOh 1 y 3 ó MRP 4, debería modificarse en caso de ser administrados conjuntamente. A menos que sea absolutamente necesario, no se recomienda el uso concomitante de ambos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, pero en caso de que tal uso sea inevitable se debe controlar la función renal semanalmente (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal
La seguridad renal de VIROPIL que contiene Tenofovir disproxil fumarato no tiene registros o estudios en pacientes adultos con insuficiencia renal, y tampoco existe mucha información del uso de tenofovir disoproxilo fumarato por sí sólo, es decir, se ha estudiado de forma muy limitada en pacientes adultos con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 80 ml/min). Por lo tanto, no se recomienda la administración de VIROPIL a este tipo de pacientes a no ser que el equipo médico y el médico tratante del VIH, lo considere apropiado en base a la evaluación riesgo/beneficio del paciente en particular

Pacientes adultos con clearance de creatinina < 50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis
Como existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo fumarato uno de los componentes de VIROPIL, en pacientes con alteración de la función renal. Por tanto, sólo debe utilizarse VIROPIL si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. Por contener tenofovir disoproxilo fumarato No se recomienda el uso de VIROPIL en pacientes con insuficiencia renal grave (Clearance de creatinina < 30 ml/min) ni en los pacientes que precisan hemodiálisis. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, se debe ajustar el intervalo de dosis y realizar un cuidadoso seguimiento de la función renal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Osteonecrosis
Como existen antecedentes de que esta patología se ha presentado en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC. (Terapia antirretroviral combinada).
Por otra parte, su origen es complejo y se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado).
Se debe aconsejar a los pacientes que se van incorporando a la terapia TARC con VIROPIL que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Como referencia sobre el efecto óseo de pacientes infectados con VIH y que están en tratamiento con algún antirretroviral o en terapia TARC, señalamos lo siguiente:
Efectos óseos
En pacientes infectados por VIH, en un ensayo clínico controlado de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxilo fumarato (Presente en VIROPIL) con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos naive, se observó una pequeña disminución en la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxilo fumarato (presente en VIROPIL), la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fue significativamente mayor a las 144 semanas. La disminución en la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o

evidencia de anormalidades óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas. En otros ensayos (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo fumarato como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. Se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.
Las anormalidades óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal (ver sección 4.8).
Si hay sospechas de anormalidades óseas o éstas se detectan, se debe realizar la consulta adecuada.

OTRAS ADVERETENCIAS Y PRECAUCIONES POR CONTENER LAMIVUDINA
(incluida en VIROPIL) a tener presente previo a la prescripción de VIROPIL/R) son:

Pancreatitis
El uso de Lamivudina(EPIVIR) por sí sola, ha indicado la posibilidad de producir pancreatitits. Pero, estos hallazgos no han sido del todo claro si este trastorno se ha producido debido al tratamiento con Lamivudina o a la enfermedad por VIH ya existente. Por lo tanto, al iniciar el tratamiento con VIROPIL por el hecho de contener Lamivudina se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle los siguientes signos y síntomas: dolor abdominal, náuseas, vómitos o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. En definitiva, si estos síntomas se presentan durante el tratamiento con VIROPIL se debe suspender su administración hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

Acidosis Láctica/hepatomegalia severa con esteatosis
Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de caos mortales, al usar antirretrovirales análogos de nucleósido, ya sea solos o en combinación, que incluyen Lamivudina (EPIVIR). La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.
Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea)
Se debe tener precaución al administrar LAMIVUDINA(EPIVIR), particularmente a los pacientes que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Lamivudina (EPIVIR) en todo paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de aumentos muy pronunciados en los niveles de aminotransferasa). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riego especial.

- **Lípidos séricos y glucosa en sangre**

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potenciales Interacciones entre Dolutegravir (presente en VIROPIL) y otros medicamentos

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir (Presente en VIROPIL)

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

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

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

Efecto de dolutegravir (presente en VIROPIL) 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 clearance de creatitina (fracción de secreción dependiente de OCT2 y del transportador MATE-1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE-1 (por ejemplo, dofetilida, metformina) (ver Tabla 2 y sección 4.3).

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

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

Tabla de interacciones

Las potenciales interacciones entre dolutegravir(presente en VIROPIL) a tener presente al momento de prescribir VIROPIL y la administración concomitante con medicamentos a se incluyen en la Tabla 2 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "Cmax", concentración al final del intervalo de dosificación como "Cт").

Tabla 2: Potenciales Interacciones medicamentosas a tener presentes al momento de prescribir VIROPIL que contiene Dolutegravir

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante de Dolutegravir (presente en VIROPIL) y otros medicamentos
Agentes antivirales VIH-1		
Inhibidores no	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% Cmax ↓ 52% Cт ↓ 88% Etravirina ↔	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es

nucleósidos de la transcriptasa inversa	(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI (ver en la tabla más adelante).
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% Cmax ↑ 7% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% Cmax ↓ 12% Cτ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% Cmax ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz (ver sección 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administran de forma concomitante con nevirapina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina (ver sección 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% Cmax ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% Cmax ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% Cmax ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Tivicay no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección 5.2) debido a la falta de datos.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% Cmax ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y	No es necesario ajuste de dosis. Tivicay no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección 5.2) debido a la falta de datos.

	CYP3A)	
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% Cmax ↓ 47% C_T ↓ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección 4.4).

Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción Cambio en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante de Dolutegravir (presente en VIROPIL) y otros medicamentos**
Inhibidores de la proteasa		
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% Cmax ↓ 24% Cт ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% Cmax ↓ 11% C24 ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% Cmax ↔ 0% C24 ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% Cmax ↑ 19% Cт ↑ 37% Telaprevir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzima CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% Cmax ↑ 5% Cт ↑ 8% Boceprevir ↔ (controles históricos)	No es necesario ajuste de dosis.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% Cmax ↑ 29% Cт ↑ 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		
Dofetilida	Dofetilida ↑ (No estudiado, potencial aumento mediante la inhibición del transportador OCT2)	La administración concomitante de dolutegravir y dofetilida está contraindicada debido a la potencial toxicidad,amenazante para la vida, causada por la alta concentración de dofetilida (ver sección 4.3).
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% Cmax ↓ 33% Cт ↓ 73%	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina.
Oxcarbazepina Fenitoina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma

Fenobarbital	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)	concomitante con estos inductores metabólicos. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
Agentes antimicóticos azoles		
Ketoconazol , Fluconazol Itraconazol, Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan	(No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.

Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción Cambio en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración concomitante de Dolutegravir (presente en VIROPIL) y otros medicamentos**
Antiácidos y suplementos		
Antiácidos que contengan aluminio / magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% Cmax ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% Cmax ↓ 37% C24 ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir).
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%, Cmax ↓ 57% , C24 ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% , Cmax ↓ 35% C24 ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Corticoides		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% ; Cmax ↑ 6% , Cт ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
Antidiabéticos		
	Metformina ↑ Cuando se	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe

Metformina	administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% Cmax ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % Cmax ↑ 111%	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).
Antimicobacterianos		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% Cmax ↓ 43% Cт ↓72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina en la ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver sección 4.4)
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% Cmax ↑ 16% Cт ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis.
Anticonceptivos orales		
Etinil estradiol (EE) and Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔, AUC ↑ 3% , Cmax ↓ 1% , NGMN ↔ AUC ↓ 2% , Cmax ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con Dolutegravir.
Analgésicos		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% , Cmax ↔ 0% , Cт ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos.

Potenciales Interacciones entre Tenofovir Disoproxil Fumarato (presente en VIROPIL) y otros medicamentos

Las interacciones entre tenofovir disoproxilo fumarato (Presente en VIROPIL) y otros medicamentos se incluyen a continuación en la Tabla 3 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"; la administración dos veces al día, como "c/12 h", y la administración una vez al día, como "c/24 h").

Tabla 3: Las potenciales Interacciones entre Tenofovir disoproxil fumarato (presente en VIROPIL) y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas (Dosis en mg)	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual promedio en AUC, Cmax, Cmin.**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Tenofovir disoproxil 300 mg(como fumarato) presente en VIROPIL**
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h/300 c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25%; Cmax: ↓ 28% ; Cmin: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% ; Cmax: ↑ 34% ; Cmin: ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 c/12 h/100 c/12 h/300 c/24 h)	**Lopinavir/Ritonavir** **Ninguno efecto significativo sobre los parámetros Farmacocinéticos de Lopinavir/ritonavir** **Tenofovir:** AUC: ↑ 32%; Cmax:↔; Cmin: ↑ 51%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h/ 300 c/24 h)	Darunavir : **Ninguno efecto significativo sobre los parámetros Farmacocinéticos de Lopinavir/ritonavir** Tenofovir: AUC: ↑ 22%; Cmin: ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
ITIANs		
DIdanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con la didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración conjunta de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular	No se recomienda la administración concomitante con tenofovir disoproxil fumarato con didanosina (ver sección 4.4).

	que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxilo fumarato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.	
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔; Cmax:↔	Tenofovir DF no debe administrase simultáneamente con adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).
Entecavir	AUC: ↔; Cmax:↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administró conjuntamente Tenofovir DF con entecavir.

Medicamento por áreas terapéuticas (Dosis en mg)	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual promedio en AUC, Cmax, Cmin.**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Tenofovir disoproxil 300 mg(como fumarato) presente en VIROPIL**
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)(**1**)	Ledipasvir: AUC:↑96%;Cmax:↑68%; Cmin:↑118% Sofosbuvir: AUC: ↔; Cmax: ↔; GS-331007**(2)**: AUC:↔; Cmax:↔; Cmin: ↑ 42% Atazanavir:AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↑63% Ritonavir:AUC:↔;Cmax:↔;Cmin: ↑45% Emtricitabina:AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↔ Tenofovir:AUC:↔;Cmax:↑47%;Cmin:↑47%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxilo fumarato, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo fumarato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 /400 c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 c/24 h/100 c/24 h) +	Ledipasvir: AUC: ↔; Cmax:↔; Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% Cmax: ↓ 37% GS-3310072 : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)(**1**)	Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% Cmax: ↑ 64% Cmin: ↑ 59%	tenofovir disoproxilo fumarato, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo fumarato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% Cmax: ↓ 34% Cmin: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007(2) : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC:↑98%;Cmax:↑79%;Cmin:↑ 163%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 /400 c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/25 mg/300 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔; Cmax:↔; Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔; Cmax: ↔ GS-331007(2):AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir:AUC:↑40%;Cmax:↔;Cmin:↑91%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007(2) AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir:AUC:↑65%;Cmax:↑61%;Cmin:↑115%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007(2) : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% Velpatasvir: AUC:↑142%;Cmax:↑55%; Cmin:↑ 301% Atazanavir:AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↑39%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato, sofosbuvir/velpatasvir y

disoproxilo fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)	Ritonavir: AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↑29% Emtricitabina: AUC:↔Cmax:↔;Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 39%	atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo fumarato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas (Dosis en mg)	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual promedio en AUC, Cmax, Cmin.**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Tenofovir disoproxil 300 mg(como fumarato) Presente en VIROPIL**
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% Cmax: ↓ 38% GS-331007(2): AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% Cmin: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 52%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo fumarato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% Cmax: ↓ 41% GS331007(2):AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↔ Velpatasvir:AUC:↔;Cmax:↓30%;Cmin:↑63% Lopinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% Cmin: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas

disoproxilo fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)		con tenofovir disoproxilo fumarato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-3310072 : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir:: AUC:↑;40% Cmax:↑46%;Cmin:↑70%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% GS-3310072 : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% Cmax: ↓ 47% Cmin: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% Cmax: ↑ 77% Cmin: ↑ 121%	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/25 mg/300 mg c/24 h)	Sofosbuvir:: AUC:↔; Cmax:↔ GS-331007(2): AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↔ Velpatasvir:: AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↔ Emtricitabina: AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↔ Rilpivirina: AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↔ Tenofovir: AUC:↑40%;Cmax:↑44% ;Cmin: ↑ 84%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo fumarato, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% GS-331007(2) : AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% Efavirenz: AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↔ Emtricitabina:AUC:↔;Cmax:↔;Cmin:↔ Tenofovir: AUC:↔;Cmax:↑25%;Cmin:↔	No se requiere ajuste de dosis.

(1)Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares. (2) El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

**Interacciones de LAMIVUDINA (incluida en VIROPIL)
por sí sola como potenciales**

Interacciones que se deben tener presentes al prescribir VIROPIL
La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elímina por la vía renal en forma inalterada.
La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concomitantemente. en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.
No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la via aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes
In vitro, lamivudina no demostró inhibición, o lo hizo débilmente, de los transportadores de aniones orgánicos 181 (OATP181 por sus siglas en inglés), OATP183, proteína resistente del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o glicoproteína-P (Pgp), proteína de extrusión de toxinas y multifármacos 1 (MATE1 por sus siglas en inglés), MATE2-K o transportador de cationes orgánicos 3 (OCT3 por sus siglas en inglés). EPIVIR por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.
Lamivudina es un inhibidor *in vitro* de OCT1 y OCT2 con valores IC50 de 17 y 33 uM, respectivamente, sin embargo, lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina
Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) ha demostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de dosis de LAMIVUDINA(EPIVIR).
Lamivudina es sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudìna, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.
Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP. Sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores es improbable que afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina (presente en VIROPIL).

Interacciones aplicables a la lamivudina (presente en VIROPIL) cuando es administrada por sí sola:

Sorbitol: La administración concomitante de una solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 y 13,4 g) con una dosis única de Lamivudina 300 mg en solución oral dio como resultado una disminución dosis-dependiente del 14 %, 32% y 36%, respectivamente, en la exposición a la lamivudina (AUCinf) y del 28%, 52% y 55%, respectivamente, en la Cmáx de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite el uso de EPIVIR con medicamentos que contengan sorbitol o considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica (ver Advertencias y Precauciones).

Zidovudina: Se observó una modesta elevación en la concentración serica máxima (Cmáx) (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no se vio alterada en forma significativa. La zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinetica de la lamivudina (véase Farmacocinética).

Trimetoprim/sulfametoxazol: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de LAMIVUDINA (revisar dosis y administración de producto de referencia EPIVIR). La Lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol . No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de LAMIVUDINA(EPIVIR), con dosis elevadas de Cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci(p.carinii).*

Emtricitabina: La Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos Lamivudina y Emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gen viral de la transcriptasa inversa(M184V) y por lo tanto, puede verse limitada la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de Lamivudina en combinación con Emtricitabina o combinaciones de dosis fijas conteniendo Emtricitabina.

Población pediátrica : No existen datos de eficacia y seguridad en esta población
Los estudios de interacciones se han realizado sólo para cada uno de los principios activos**[Dolutegravir(Tivicay)- Lamivudina(EPIVIR) y Tenofovir disoproxil fumarato(VIREAD)] y** por separado en el producto de referencia individual en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Nota: como existen datos clínicos limitados respecto a estos estados o condiciones fisiológicas, tanto para VIROPIL como para cada uno de los componentes por separado en sus respectivos productos ampliamente usados [VIREAD (Tenofovir disoproxil fumarato); EPIVIR(Lamivudina) y TIVICAY(Dolutegravir)], se entrega una revisión general de cada uno de los referentes y las conclusiones de VIROPIL en estudio de Bioequivalencia

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

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 quedar 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.

Se debe realizar una prueba de embarazo en adolescentes y mujeres adultas con capacidad reproductiva, antes del inicio del tratamiento con dolutegravir.

Lactancia
Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo se encuentran en la leche materna de madres lactantes
~~Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna~~. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en sangre. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.
Se deben consultar las recomendaciones actuales sobre el VIH y la lactancia (por ejemplo, las de la OMS) antes de asesorar a los pacientes sobre este tema. Las opciones preferidas pueden variar según las circunstancias locales.

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

Por contener Tenofovir disoproxil fumarato (incluido en VIROPIL)

Se debe tener presente lo siguiente para los estados fisiológicos de

EMBARAZO-LACTANCIA Y FERTILIDAD:

• **No debe tomar VIROPIL durante el embarazo** a menos que lo haya consultado específicamente con su médico. Ya que no existen datos clínicos del uso de VIROPIL en mujeres embarazadas, y tampoco existe mucha información relacinada al embarazo con el componente Tenofovir disoproxil fumarato por sí solo (VIREAD), por lo general no se utiliza salvo que sea absolutamente necesario.

• **Si se queda embarazada, o planea quedarse embarazada,** pregunte a su médico acerca de los riesgos y beneficios potenciales de su terapia antirretroviral para usted y para su niño.

• **Si ha tomado Viread durante su embarazo**, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron ITIAN durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

• **No dé el pecho a su niño durante el tratamiento con Viread.** Esto se debe a que el principio activo de este medicamento pasa a la leche materna.

• **Si es mujer y presenta infección por VIH o VHB, no dé el pecho a su niño** para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

Por contener Lamivudina (incluido en VIROPIL) Se debe tener presente lo siguiente para los estados fisiológicos de EMBARAZO-LACTANCIA Y FERTILIDAD :

Embarazo
Lamivudina ha sido evaluada en el Registro Antirretroviral del Embarazo en más de 11.000 mujeres durante las etapas del embarazo y postparto. La información humana disponible en el Registro Antirretroviral del Embarazo no muestra un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento importantes para Lamivudina en comparación con la tasa prevalente (véase Estudios clínicos o Monografía Clínica EPIVIR producto). Sin embargo, no existen ensayos adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de Lamivudina en el embarazo humano.
Los estudios realizados en humanos han confirmado que la Lamivudina atraviesa la placenta.
Su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio excede el riesgo. Aunque los resultados de los estudios realizados en animales (véase Datos Preclínicos de Seguridad en Monografía de EPIVIR) no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, los hallazgos en conejos sugieren un riesgo potencial de pérdida embrionaria temprana. Aunque los estudios de reproducción con animales no siempre predicen la respuesta en humanos, no se recomienda la administración durante los tres primeros meses de embarazo.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, convulsiones y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a INTR in útero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Lactancia
Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamanten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH. En lugares en DONDE la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como se ha señalado, VIROPIL contiene dolutegravir y Lamivudina, que según los antecedentes de uso de cada uno de estos principios activos por sí solos, se ha demostrado que **pueden producir que el paciente se sienta mareado durante el tratamiento con estos componentes.**

Por lo tanto, primero se debe valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, y se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de cada uno de estos principios activos. ***En base a lo anterior, en forma preventiva, se debe recomendar al paciente que se integra o inicia en la terapia con VIROPIL, que No conduzca ni maneje herramientas o maquinaria mientras está en el tratamiento, tampoco debe conducir bicicleta o algún otro medio de transporte hasta que haya transcurrido un tiempo prudente (un par de semanas), vea que al menos se siente seguro que sus reflejos no se ven afectados.***

4.8 Reacciones adversas

4.8.1.- EVENTOS ADVERSOS(EA) DESCRITOS PARA TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO(VIREAD) [que está incluida en VIROPIL]

Tabla 4.8.1 ADJUNTA MÁS ABAJO, ES UN RESUMEN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS PARA EL COMPONENTE TENOFOVIR DISPROXIL FUMARATO[VIREAD] QUE ESTÁ INCLUIDO EN VIROPIL

Se utilizaron datos de ensayos clínicos para estimar la frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento con dolutegravir. Las reacciones adversas más graves son reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción cutánea y efectos hepáticos graves. Las reacciones adversas más frecuentes de dolutegravir son náuseas (13%), diarrea (18%) y dolor de cabeza (13%).

En pacientes que reciben tenofovir disoproxilo, se han notificado casos raros de insuficiencia renal, insuficiencia renal y tubulopatía proximalrenal (incluido el síndrome de Fanconi) que a veces conducen a anomalías óseas (que con poca frecuencia contribuyen a fracturas). Se recomienda la monitorización de la función renal para los pacientes que reciben Viropil.

La evaluación de las reacciones adversas de Tenofovir disoproxilo fumarato (Tenofovir DF) que se basan en los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos del referente VIREAD, y de la experiencia post-comercialización de este producto. Todas las reacciones adversas descritas hasta ese momento se presentan en la Tabla 4.8.1, más abajo.

Ensayos clínicos de VIH-1: La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VIH-1 se basa en la experiencia de dos ensayos en 653 pacientes, que ya habían recibido tratamiento antirretroviral, tratados con tenofovir disoproxilo fumarato(VIREAD) (n = 443) o placebo (n = 210) durante 24 semanas en combinación con otros medicamentos antirretrovirales y también en un estudio doble ciego comparativo y controlado en el cual 600 pacientes naive recibieron tratamiento con 300 mgde tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas.

Ensayos clínicos de Hepatitis B: La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VHB se basa principalmente en la experiencia obtenida en dos ensayos clínicos doble ciego controlados en los cuales 641 pacientes adultos con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada fueron tratados con 300 mgde tenofovir disoproxilo (como fumarato)[VIREAD] administrados una vez al día (n = 426), o con 10 mg de adefovir dipivoxil administrados una vez al día (n = 215) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas con el tratamiento continuado durante 384 semanas fueron coherentes con el perfil de seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD]. Tras un descenso inicial de aproximadamente -4,9 ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) o de -3,9 ml/min/1,73 m^2 (utilizando la ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]) después de las primeras 4 semanas de tratamiento, la tasa de descenso anual postbasal de la función renal notificada en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo fumarato fue de -1,41 ml/min al año (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) y de -0,74 ml/min/1,73 m2 al año (utilizando la ecuación MDRD).

Pacientes con enfermedad hepática descompensada: Se evaluó el perfil de seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD] en pacientes con enfermedad hepática descompensada en un ensayo doble ciego con control activo (GS-US-174-0108) en el cual los pacientes adultos recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD](n = 45), o emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato (n = 45), o entecavir (n = 22), durante 48 semanas.

En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD], el 7% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso, el 9% experimentaron un incremento confirmado de creatinina sérica ≥ 0,5 mg/dl o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl durante la semana 48; y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos que contenían tenofovir y el brazo de entecavir. Al cabo de 168 semanas, el 16% (7/45) de los sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD], el 4% (2/45) de los sujetos del grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato y el 14% (3/22) de los sujetos del grupo tratado con entecavir presentaron fallo de tolerabilidad. El 13% (6/45) de los sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD], el 13% (6/45) de los sujetos del grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD] y el 9% (2/22) de los sujetos del grupo tratado con entecavir presentaron un incremento confirmado de creatinina sérica ≥ 0,5 mg/dl o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl.

En la semana 168, en esta población de pacientes con enfermedad hepática descompensada, la tasa de muerte fue del 13% (6/45) en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD], del 11% (5/45) en el grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD] y del 14% (3/22) en el grupo tratado con entecavir. La tasa de carcinoma hepatocelular fue del 18% (8/45) en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD], del 7% (3/45) en el grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato y del 9% (2/22) en el grupo tratado con entecavir.

Los pacientes con un índice CPT basal alto tuvieron un riesgo mayor de desarrollar acontecimientos adversos graves (ver sección 4.4).

Pacientes con hepatitis B crónica con resistencia a lamivudina: No se identificaron reacciones adversas nuevas a tenofovir disoproxilo fumarato en un ensayo aleatorizado, doble ciego (GS-US-174-0121) en el que 280 pacientes con resistencia a lamivudina recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato [VIREAD] (n = 141) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (n = 139) durante 240 semanas.

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización, están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente

de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) o raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Tabla 4.8.1.: Tabla resumen de reacciones adversas asociadas con Tenofovir disoproxilo fumarato[VIREAD] a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización.

Frecuencia	**Tenofovir disoproxil fumarato[VIREAD]**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Muy frecuente	hipofosfatemia1
Poco frecuente	hipofosfatemia1
Rara	acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Mareos
Frecuente	dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuente	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	incremento de las transaminasas
Rara	esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente	Exantema
Rara	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuente	rabdomiolisis **1,** debilidad muscular **1**
Rara	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) **1,2**, miopatía **1**
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuente	incremento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Rara	Insuficiencia renal aguda, fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda)3, diabetes insípida nefrogénica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente	Astenia
Frecuente	Cansancio

1 Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil fumarato[VIREAD].
2 Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización, pero no se observó para emtricitabina en los estudios clínicos, aleatorizados controlados, en adultos, o estudios clínicos de VIH pediátricos, o para tenofovir disoproxil fumarato[VIREAD] en estudios clínicos aleatorizados, controlados, o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxil fumarato[VIREAD]. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxil fumarato[VIREAD] en estudios clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

4.8.2.- EVENTOS ADVERSOS(EA) DESCRITOS PARA LAMIVUDINA(EPIVIR) [que está incluida en VIROPIL]
Los eventos que se listan a continuación se han comunicado durante el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH, con Lamivudina (EPIVIR) administrado solo y en combinación con otros agentes antirretrovirales. En muchos casos, no es claro si esos eventos se relacionan con los medicamentos o si son el resultado del proceso patológico subyacente.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos: muy común (>1/10), común (>1/100, <1/10), poco común (>1/1.000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000), muy raro (<1/10.000)

Clasificación EA	**EA informado**
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Poco común	Neutropenia, anemia, trombocitopenia
Muy raros	Aplasia eritrocítica pura
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Común	Hiperlactatemia
Raro	Acidosis láctica(véase Advertencias y Precauciones)
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Cefalea
Muy raros	Parestesia. Se han comunicado casos de neuropatía periférica, aunque no se sabe con precisión si existe alguna relación causal con el tratamiento.
Trastornos respiratorios	
Común	Tos, síntomas nasales
Trastornos gastrointestinales	
Comunes	Náuseas, vómitos, dolor en el abdomen superior, diarrea.
Raros	Pancreatitis, aunque no se sabe con precisión si existe alguna relación causal con el tratamiento antirretroviral. Aumento en los niveles séricos de amilasa
Trastornos hepatobiliares	
Poco comunes	Elevaciones transitorias en los niveles de enzimas hepáticas(AST, ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Comunes	Exantema, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Comunes	Artralgia, trastornos musculares
Raro	Rabdomiolisis
Trastornos generales y en el sitio de administración	
Comunes	Fatiga, malestar general, fiebre

4.8.3. REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS PARA DOLUTEGRAVIR USADO POR SÍ SOLO (que está incluido en VIROPIL)

Resumen del perfil de seguridad del uso de DOLUTEGRAVIR (incluido en VIROPIL)
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 descritas para Dolutegravir (TIVICAY)

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

Tabla 4.8.3: Reacciones Adversas

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad (ver sección 4.4)
	Poco frecuentes	Síndrome de Reconstitución Inmune (ver sección 4.4) **
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Sueños anormales
	Frecuentes	Depresión
	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Ideas o intentos de suicidio(especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Flatulencia
	Frecuentes	Dolor abdominal alto
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia
	Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa(ALT) y/0 aspartato aminotransferasa(AST)
	Frecuentes	Aumento de creatinfosfoquinasa(CPK)

** Vea más adelante bajo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

Descripción de reacciones adversas seleccionadas con el componente Dolutegravir por sí solo (que está incluido en el producto VIROPIL)

Anomalías de laboratorio

Durante la primera semana de tratamiento con dolutegravir se produjeron aumentos en la creatinina sérica y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el momento inicial de 9,96 µmol/L después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables por varios

tratamientos de base. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

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

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

Población pediátrica
En base a los limitados datos disponibles en niños y adolescentes (de 6 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 15 kg), no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.
Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo o lamivudina como entidades únicas fueron consistentes con las observadas en estudios clínicos en adultos.

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

4.9 Sobredosis
Ya que no se dispone de datos de sobredosis con VIROPIL, y teniendo presente que la dosis indicada es de 1 comprimido al día. Se debe tener presente, entre otras posibilidades de ingerir mayor dosis de la sugerida debido por ejemplo a la posible co-administración con alguno otro antirretroviral (sean estos cada uno de sus componentes por separado u otras asociaciones de rtirretrovirales usado en la terapia TARC). Es muy conveniente tener presente las mismas medidas y precauciones ante una sobredosis de los componentes en forma individual, y por lo tanto, se debe evaluar y controlar como se indica en la monografía individual para cada uno de los componentes por separado.es decir, LA EVENTUAL SOBREDOSIS que pudiese aparecer con el producto VIROPIL se debe evaluar y manejar en base a la experiencia señalada en cada una de las monografías de cada componente activo de VIROPIL, a saber:

SOBRE DOSIS POR DOLUTEGRAVIR(TIVICAY)
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.

SOBRE DOSIS POR LAMIVUDINA(EPIVIR) INCLUIDA EN VIROPIL
Existen pocos antecedentes disponibles sobre las consecuencias de la ingesta de una sobredosis aguda en humanos para Lamivudina. No hubo fallecimientos y los pocos pacientes se recuperaron. No se han identificado síntomas o signos específicos posteriores a la sobredosis.
En caso de sobredosificación, debe vigilarse al paciente y aplicarse el tratamiento estándar de soporte que sea necesario. Como se sabe que Lamivudina puede eliminarse por diálisis, se puede emplear Hemodiálisis continua para trata una sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado.

SOBRE DOSIS POR TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO(VIREAD) INCLUIDO EN VIROPIL
Síntomas
En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver secciones 4.8 y 5.3), y administrar tratamiento de apoyo si fuera necesario.
Tratamiento
Tenofovir se puede eliminar mediante la hemodiálisis; el clearance promedio durante la hemodiálisis del tenofovir es 134 ml/min. Se desconoce si el tenofovir puede ser eliminado con diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE DOLUTEGRAVIR POR SÍ SOLO
(que está incluido en VIROPIL)

5.1 Propiedades farmacodinámicas por Grupo farmacoterapéutico:

Código ATC: J05AR27: Combinación de Antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH

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

Efectos farmacodinámicos
Actividad antiviral en cultivo celular
El CI_{50} 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 CI_{50} 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 CI_{50} medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI_{50} 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 CI_{90} 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 IIIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F, resultando en un cambio en sensibilidad (FC = *Fold Change*) máximo de 4 veces (rango 2-4). Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron mutaciones E92Q (FC 3) y G193E (también FC 3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para dolutegravir).
En otros experimentos de selección utilizando aislados clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislados (después de 20 semanas y en adelante). En aislados del subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos aislados. Durante el desarrollo clínico, la mutación R263K se notificó en dos pacientes pretratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (FC 10), pero no fue detectada en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa Fase III.

Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas a inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece inalterada (FC<2 *vs* virus de tipo salvaje), excepto en el caso de mutaciones Q148, donde se observa un FCde 5-10 o superior con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148(H/RK) también fue verificado en los experimentos de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, a partir de los mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (FC sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de variantes con la mutación Q148H (FC 1), se observaron una variedad de mutaciones secundarias con el consecuente aumento del FC a valores >10.
No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (FC *vs* virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor predictor de respuesta.
Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron setecientos cinco aislados con mutaciones de resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. Dolutegravir tiene un FC menor o igual a 10 frente al 94% de los 705 aislados clínicos.

Resistencia in vivo
En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INTIs en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI (n=1.118, seguimiento de 48-96 semanas). En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + lamivudina en los estudios GEMINI hasta la semana 48 (n = 716), no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI.

En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa (ensayo SAILING), se observaron sustituciones al inhibidor de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado en combinación con un tratamiento de base (TB) seleccionado por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un FC máximo de 0,92, y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con inhibidores de la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada *in vitro* (ver arriba).
En presencia de resistencia de clase a los inhibidores de la integrasa (ensayo VIKING-3) se seleccionaron las siguientes mutaciones en 32 pacientes con fracaso virológico definido por protocolo (FVDP) a la semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de dolutegravir dos veces al día + tratamiento de base optimizado): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1). La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo normalmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Otros cinco pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74I (n=1), N155H (n=2).
El ensayo VIKING-4 estudió dolutegravir (más el tratamiento de base optimizado) en sujetos con resistencia genotípica primaria a los INIs en el cribado en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes al tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en el ensayo VIKING-3.

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

Eficacia clínica y seguridad
Pacientes no tratados previamente
La eficacia de dolutegravir en sujetos infectados por el VIH no tratados previamente, se basa en los análisis de los datos en la semana 96 de dos ensayos aleatorizados, internacionales, doble ciego, con control activo, el SPRING-2 (ING113086) y el SINGLE (ING114467). Esto se apoya con los datos de la semana 96 del ensayo abierto, aleatorizado y con control activo FLAMINGO (ING114915) y con los datos adicionales de la fase abierta de SINGLE a las 144 semanas. La eficacia de dolutegravir en combinación con lamivudina en adultos viene avalada por los datos de la variable primaria en la semana 48 de dos estudios idénticos de no inferioridad GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543) de 148 semanas de duración, aleatorizados, multicéntricos y doble ciego.
En el ensayo SPRING-2, 822 adultos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis bien de 50 mg de dolutegravir una vez al día o bien de 400 mg de raltegravir (RAL) dos veces al día, ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En el momento inicial, la mediana de edad de los pacientes fue de 36 años, el 14% eran mujeres, el 15% no eran blancos, el 11% presentaba coinfección por hepatitis B y/o C y el 2% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre ambos grupos de tratamiento.
En el ensayo SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis bien de 50 mg de dolutegravir una vez al día con una dosis fija de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC), o bien una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En el inicio, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, el 16% eran mujeres, el 32% no eran blancos, el 7% presentaba coinfección de hepatitis C y 4% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.
La variable primaria y otros resultados en la semana 48 (incluyendo los resultados de covariables basales clave) para el SPRING-2 y el SINGLE se muestran en la Tabla 4.

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

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

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

En la semana 96, los resultados fueron consistentes con aquellos vistos en la semana 48. En el SPRING-2, dolutegravir fue también no inferior a raltegravir (supresión viral del 81% vs 76% de los pacientes) y con una mediana de cambio en el recuento de CD4 de 276 *vs* 264 células/ mm^3, respectivamente. En el SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC fue de nuevo superior a EFV/TDF/FTC (supresión viral del 80% *vs* 72%), diferencia de tratamiento del 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006 y con una media ajustada al cambio en el recuento de CD4 de 325 *vs* 281 células/mm^3, respectivamente). A las 144 semanas en la fase abierta de SINGLE, se mantuvo la supresión virológica, el brazo dolutegravir + ABC/3TC (71%) fue superior al brazo de EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia de tratamiento fue del 8,3% (2,0; 14,6).
En el FLAMINGO (ING114915), un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo, 484 adultos infectados por el VIH-1 que no habían sido previamente tratados con antirretrovirales recibieron una dosis bien de 50 mg de dolutegravir una vez al día (n=242) o bien de 800 mg/100 mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) una vez al día (n=242), ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En condiciones basales, la mediana de edad de los pacientes fue de 34 años, el 15% eran mujeres, el 28% no eran blancos, el 10% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C, y el 3% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La supresión virológica (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en el grupo de dolutegravir (90%) fue superior a la del grupo DRV/r (83%) a las 48 semanas. La diferencia ajustada entre las proporciones y el IC95% fueron del 7,1%(0,9;13,2), p=0,025. A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo dolutegravir (80%) fue superior al grupo DRV/r (68%), /la diferencia ajustada a tratamiento [DTG-(DRV+RTV)]:12,4% ; IC 95%:[4,7;20,2])
En GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543), estudios idénticos aleatorizados, doble ciego, de 148 semanas, 1.433 adultos infectados con VIH-1, que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo, fueron asignados al azar a una pauta de dos fármacos de dolutegravir 50 mg más lamivudina 300 mg una vez al día, o a una pauta de tres fármacos de dolutegravir 50 mg una vez al día con una dosis fija de TDF/FTC. Los sujetos se reclutaron con un cribado de ARN VIH-1 plasmático de 1.000 c/ml a ≤ 500.000 c/ml. Al inicio del estudio, en el análisis agrupado, la mediana de edad de los pacientes era de 33 años, un 15% eran mujeres, un 32% no blancos, un 6% tenían coinfección por hepatitis C y un 9% eran categoría 3 de los CDC. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaban infectados con un subtipo no B del VIH; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. La supresión virológica (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en el grupo de dolutegravir más lamivudina no fue inferior al grupo de dolutegravir más TDF/FTC a las 48 semanas, como se muestra en la Tabla 5. Los resultados del análisis agrupado estaban en línea con los de los estudios individuales, para los cuales se cumplió la variable primaria (diferencia en la proporción <50 copias/ml en el ARN VIH-1 en plasma en la semana 48 según el algoritmo Snapshot). La diferencia ajustada fue de -2,6% (IC 95%: -6,7; 1,5) para GEMINI-1 y -0,7% (IC 95%: -4,3; 2,9) para GEMINI-2 con un margen de no inferioridad pre-especificado del 10%.

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

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

Rebote hasta semana 48[b]	6 (<1)	4 (<1)
Cambio medio desde el inicio en el recuento de CD4 a la semana 48, c/mm³	224	217
a Ajustado por los factores de estratificación de BL: ARN VIH-1 en plasma (≤100.000 c/ml vs > 100.000 c/ml) y recuento de células CD4 + (≤200 células/ mm³ vs > 200 células/ mm³). **b** Niveles de ARN VIH-1 plasmático confirmados a ≥200 copias /ml después de la supresión confirmada anterior a < 200 copias/ml		

Aparición de resistencia al tratamiento en pacientes no tratados previamente con fracaso al tratamiento A lo largo de 96 semanas en los ensayos SPRING-2 y FLAMINGO y 144 semanas en SINGLE, no se observaron casos de aparición de resistencia primaria al tratamiento a la integrasa o a los INTI en los brazos que contenían dolutegravir. Para los brazos del comparador, tampoco se observó aparición de resistencia al tratamiento en los pacientes tratados con (darunavir/r) en el FLAMINGO. En el SPRING-2, cuatro pacientes en el grupo de RAL fracasaron con mutaciones mayores a INTI y uno con resistencia a raltegravir; en el SINGLE seis pacientes en el grupo de EFV/TDF/FTC fallaron con mutaciones de resistencia asociadas a INNTI y uno desarrolló una mutación mayor a INTI. En los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2 no se observaron casos de aparición de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI a lo largo de 48 semanas, en ninguno de los grupos DTG + 3TC o del comparador DTG + TDF/FTC

Pacientes con fracaso del tratamiento previo, pero no expuestos a los inhibidores de la integrasa En el ensayo internacional multicéntrico SAILING (ING111762), doble ciego, 719 adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR) fueron aleatorizados y recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día, o bien raltegravir 400 mg dos veces al día, con el tratamiento de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes (incluyendo por lo menos un agente plenamente activo). En el inicio, la edad promedio fue de 43 años, el 32% eran mujeres, el 50% no eran blancos, el 16% presentaba coinfección por hepatitis B y/o C, y el 46% era categoría C de los CDC. Todos los pacientes tenían al menos dos clases de resistencia a TAR, y el 49% de los sujetos tenía por lo menos resistencia a 3 clases de TAR en el momento basal. Los resultados en la semana 48 (incluyendo los resultados de covariables basales clave) para el SAILING se muestran en la Tabla 6: Respuesta en el estudio SAILING a las 48 semanas

Tabla 6: Respuesta en el estudio SAILING a las 48 semanas (algoritmo Snapshot, < 50 copias/ml)

	Dolutegravir 50 mg una vez al día + TB N=354 §	**RAL 400 mg dos veces al día + TB N=361§**
ARN VIH-1 < 50 copias /ml	**71%**	**64%**
Diferencia de Tratamiento ‡	7,4%(IC 95%:0,7%;14,2%)	
No Respuesta Virológica	20 %	28 %
ARN VIH-1 < 50 copias /ml por covariables basales		
Carga Viral basal (copias/ml)		
≤50.000	186/249 (75%)	180/254 (71%)
>50.000	65/105 (62%)	50/107 (47%)
CD4+ basales (Células/ mm³)		
<50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 a <200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 a <350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥350	77/99 (78%)	71/98 (72%)
Tratamiento de base (TB)		

Puntuación de sensibilidad genotípica*	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Puntuación de sensibilidad genotípica* =2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
Uso de DRV en tratamiento de base		
Sin uso DRV	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Con uso DRV con mutación IP primario	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Con uso DRV sin mutación IP primario	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Género		
Hombre	172/247 (70%)	156/238 (66%)
Mujer	79/107 (74%)	74/123 (60%)
Raza		
Blanca	133/178 (75%)	125/175 (71%)
Afro-americana/Herencia africana/Otras	118/175 (67%)	105/185 (57%)
Edad(años)		
<50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
Subtipo de VIH		
Clado B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
Clado C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
Otros †	43/57 (75%)	42/67 (63%)
Aumento promedio de linfocito T CD4+(Células/ mm^3)	162	153

‡ Ajustada por factores de estratificación basal.
§ 4 sujetos fueron excluidos de los análisis de eficacia debido a la integridad de los datos en un centro del ensayo.
* La Puntuación de Sensibilidad Genotípica (GSS) se definió como el número total de TAR en el TB a los que un aislado viral de un sujeto mostró sensibilidad al inicio del estudio en base a pruebas de resistencia genotípica.
† Otros subtipos incluidos: Complejo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos los demás <10.

En el ensayo SAILING, la supresión virológica (ARN VIH-1 < 50 copias /ml) en el grupo que usó dolutegravir (71%) fue estadísticamente superior al brazo de raltegravir (64%), en la semana 48 (p=0,03). Estadísticamente fueron menos los sujetos con fracaso al tratamiento y aparición de resistencia al tratamiento con dolutegravir (4/354, 1%) que con raltegravir (17/361, 5%) (p=0,003) (para más detalles ver la sección anterior “Resistencia in vivo”).

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

En el ensayo VIKING-3 (ING112574), multicéntrico, abierto, de un solo brazo, pacientes adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con TAR, con fracaso virológico y evidencia actual o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, recibieron Dolutegravir (referente) 50 mg dos veces al día con el tratamiento de base en fracaso durante 7 días, pero con un TAR de base optimizado a partir del día 8. El ensayo incluyó 183 pacientes, 133 con resistencia a INI en el cribado y 50 sólo con evidencia histórica de resistencia (no en el cribado). Raltegravir/elvitegravir fue parte del actual tratamiento en fracaso en 98/183 pacientes (parte del tratamiento previo de fracaso en los demás). En condiciones basales, la mediana de edad de los pacientes fue de

48 años, el 23% eran mujeres, el 29% no eran blancos y el 20% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C. La mediana basal CD4+ era de 140 células/mm^3, la mediana de duración previa del TAR era de 14 años y el 56% eran categoría C de los CDC. Los sujetos presentaban resistencias múltiples al TAR en el momento inicial: 79% tenía ≥ 2 INTI, 75% ≥1 INNTI y 71% ≥ 2 mutaciones mayores a IP; 62% tenían virus no-R5.
El cambio medio desde el inicio en el ARN del VIH en el día 8 (variable principal) fue -1,4 $\log_{10}$ copias/ml (IC 95% -1,3 – -1,5$\log_{10}$, p< 0,001). La respuesta se asoció con un patrón de mutación INI basal, como se muestra en la tabla 7.

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

Parámetros basales	**DTG 50 mg BID N=88***		
	n	**Media (SD) ARN VIH-1 log10 c/ml Plasmático**	**Mediana**
Grupo con mutación derivada IN basal en tratamiento con RAL/EVG			
Mutación primaria distinta de Q148H/K/R[a]	**48**	-1,59 (0,47)	-1,64
Mutación secundaria Q148+1[b]	**26**	-1,14 (0,61)	-1,08
Mutación secundaria Q148+ ≥2[b]	**14**	-0,75 (0,84)	-0,45
De 98 pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, 88 tenían mutaciones primarias detectables de INI al inicio y en el ARN VIH-1 plasmático del día 8 para la evaluación. **a** Incluye mutaciones de resistencia primaria en la IN N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q **b** Mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

En pacientes sin una mutación primaria detectada en el inicio (N=60) (es decir, cuando RAL/EVG no forma parte del tratamiento actual en fracaso) hubo una reducción de 1,63 log10 en la carga viral en el día 8.
Después de la fase de monoterapia funcional, los sujetos tuvieron la oportunidad de volver a optimizar su tratamiento de base cuando fue posible. La tasa de respuesta global a lo largo de 24 semanas de tratamiento, 69% (126/183), generalmente se mantuvo durante 48 semanas con 116/183 (63%) de los pacientes con ARN VIH-1< 50 copias/ml (ITT-E, algoritmo Snapshot). Cuando se excluyó a los pacientes que abandonaron el tratamiento por razones no relacionadas con la eficacia, y aquellos con desviaciones mayores del protocolo (dosificación incorrecta de dolutegravir, administración concomitante de medicación prohibida), es decir, "la población con resultados virológicos (VO)", la tasa de respuesta correspondiente fue del 75% (120/161, semana 24) y del 69% (111/160, semana 48). La respuesta fue menor cuando la mutación Q148 estaba presente en el inicio y en particular en presencia de ≥2 mutaciones secundarias, Tabla 8. La puntuación de sensibilidad general (OSS) del tratamiento de base optimizado (TBO) no se asoció a la respuesta en la semana 24, ni con la respuesta de la semana 48.

Tabla 8: Respuesta por resistencia basal, VIKING-3. VO población (ARN VIH-1< 50 c/ml, algoritmo Snapshot)

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

secundaria[3]	(100%)					(61%)
Q148 +≥2 mutaciones secundarias[3]	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
1 Evidencia histórica o fenotípica sólo de resistencia INI. **2** N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q **3** G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: resistencia genotípica y fenotípica combinada (Monogram Biosciences Net Assessment)						

La mediana de cambio en el recuento inicial de linfocitos T CD4+ para VIKING-3, basado en datos observados, fue 61 células/mm^3 en la semana 24 y 110 células/mm^3 en semana 48.
En el ensayo VIKING-4 (ING116529), doble ciego, controlado con placebo, se aleatorizaron 30 pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados con TAR con resistencia genotípica primaria a INIs en el cribado, a recibir o bien 50 mg de dolutegravir dos veces diarias o bien placebo con el actual tratamiento en fracaso durante 7 días seguido por una fase abierta en la que todos los sujetos recibieron dolutegravir. En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 49 años, 20% eran mujeres, 58% no blancos y 23% tenían coinfección por hepatitis B y/o hepatitis C. La mediana basal de CD4+ fue 160 células/mm^3, la mediana de la duración previa al TAR fue de 13 años y el 63% estaban en la categoría C de los CDC. Los sujetos mostraron múltiples resistencias de clase al TAR en el momento basal: 80% tenía mutaciones mayores ≥2 INTIs, 73% ≥ 1 INNTIs y 67% ≥ 2 IP; 83% no tenía virus R5. Dieciséis de los 30 sujetos (53%) albergaron virus Q148 al inicio del estudio. La variable principal en el día 8 mostró que 50 mg de dolutegravir dos veces al día fue superior al placebo, con una media ajustada de la diferencia de tratamiento para el cambio en ARN VIH-1 plasmático basal de -1,2 copias/ml $\log_{10}$ (IC 95% -1,5 – -0,8 $\log_{10}$ copias/ml, p=0,001). Las respuestas del día 8 en este ensayo controlado con placebo estuvieron totalmente en consonancia con las que se observaron en el VIKING-3 (no controlado con placebo), incluyendo categorías de resistencia a la integrasa basales. En la semana 48, 12/30 (40%) de los sujetos tuvieron <50 copias/ml de ARN VIH-1 (ITT-E, algoritmo Snapshot).
En un análisis combinado de VIKING-3 y de VIKING 4 (n=186, población VO), la proporción de sujetos con < 50 copias/ml de ARN VIH-1 en la semana 48 fue 123/186 (66%). La proporción de sujetos con < copias/ml de ARN VIH-1 fue 96/126 (76%) para las mutaciones NO Q148, 22/41 (54%) para Q1481 y 5/19 (26%) para Q148+≥2 mutaciones secundarias.

No hay datos disponibles sobre el uso de dolutegravir más lamivudina como pauta de dos fármacos en pacientes pediátricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas de DOLUTEGRAVIR por sí solo (que está incluido en VIROPIL)

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 Cmax osciló entre ~20 y 40% y para la C_τ desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la PK de dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.
No ha demostrado una bioequivalencia inequívoca entre 1 comprimido de 50 mg frente a 5 comprimidos de 10 mg. Por lo tanto, la dosis de 50 mg una vez al día no debe ser administrada como cinco comprimidos de 10 mg.

Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de Tmax 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 Cmax en un 46%, 52% y 67% y prolongó la Tmax 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 una pauta estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la 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 oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónido de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Interacciones medicamentosas *In vitro*, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (CI50 < 50µM) de las enzimas del citocromo P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro,* dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores (ver sección 4.5).

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)
En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log10 en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg. La modelización PK/PD utilizando datos combinados de ensayos clínicos en pacientes con resistencia en la integrasa sugieren que aumentar la dosis de 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día puede aumentar la eficacia de dolutegravir en pacientes con resistencia en la integrasa y con opciones de tratamiento limitadas debido a la resistencia multiclase avanzada. La proporción de respondedores (<50 copias/ml de ARN HIV-1) en la semana 24 fue predicha para aumentar en torno a 4-18% en los sujetos con Q148 +≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Aunque estos resultados simulados no han sido confirmados en ensayos clínicos, esta dosis alta puede considerarse en presencia de las mutaciones secundarias Q148 +≥2 de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I en pacientes con tratamientos generales limitados debido a la resistencia multi clase avanzada. No hay datos clínicos sobre la seguridad ni la eficacia de la dosis de 100 mg dos veces al día. El tratamiento concomitante con atazanavir incrementa notablemente la exposición de dolutegravir y no se debe utilizar en combinación con dosis altas, ya que no se ha establecido la seguridad a la exposición resultante de dolutegravir.

Poblaciones especiales de pacientes

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 clearance 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).

Sexo
Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos Fase II b 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO POR SÍ SOLO (que está incluido en VIROPIL)

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico; nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, ***código ATC: J05AF07***

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Tenofovir disoproxilo fumarato es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxilo. Tenofovir disoproxilo es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α, β, y γ. A concentraciones de hasta 300 µmol/l, se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

Datos relativos al VIH

Actividad antiviral 'in vitro' relativa al VIH: La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición (CI_{50}) de la cepa salvaje VIH-1IIIB de referencia de laboratorio es 1-6 µmol/l en líneas celulares linfoides y 1,1 µmol/l para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMCs. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIHBaL en macrófagos/células monocíticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI_{50} de 4,9 µmol/l en células MT-4.

Resistencia: Se han seleccionado in vitro y en algunos pacientes (ver Eficacia clínica y seguridad), cepas de VIH-1 con una disminución de la sensibilidad a tenofovir y que expresan una mutación K65R en la transcriptasa inversa. Tenofovir disoproxilo fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen

cepas portadoras de la mutación K65R (ver sección 4.4). Además, tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a tenofovir.

En ensayos clínicos en pacientes que habían sido previamente tratados se ha valorado la actividad anti-VIH de tenofovir disoproxilo **300** (como fumarato) frente a cepas de VIH-1 resistentes a los inhibidores de nucleósidos. Los resultados indican que los pacientes cuyo VIH expresa 3 o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron sensibilidad reducida al tratamiento con **300** de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato).

Eficacia clínica y seguridad

Se han demostrado los efectos de tenofovir disoproxilo fumarato en adultos infectados con VIH-1 tanto pretratados como naive en ensayos de 48 semanas de duración y de 144 semanas de duración, respectivamente. 550 pacientes adultos pretratados con terapia antiretroviral fueron tratados en el ensayo GS-99-907 con placebo o con **300** de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) durante 24 semanas. El recuento celular basal medio de CD4 era de 427 células/mm^3, el nivel medio inicial del ARN plasmático del VIH-1 era de 3,4 $\log_{10}$ copias/ml (78% de los pacientes presentaban una carga viral < 5.000 copias/ml) y la duración media del tratamiento previo de VIH era de 5,4 años. El análisis genotípico basal del VIH aislado en 253 pacientes reveló que el 94% de los pacientes tenían mutaciones de resistencia a VIH-1 asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, un 58% tenían mutaciones asociadas a inhibidores de la proteasa y un 48% tenían mutaciones asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

En la semana 24, el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles del ARN del VIH-1 $\log_{10}$ en plasma (DAVG24) fue de -0,03 $\log_{10}$ copias/ml para el grupo de placebo y -0,61 $\log_{10}$ copias/ml para el de **300** de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) ($p < 0,0001$). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de **300** de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) en el cambio medio ponderado por tiempo desde el punto de partida a la semana 24 (DAVG24) para el recuento de CD4 (+13 células/mm^3 para **300** de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) comparado con -11 células/mm^3 para placebo, valor-p = 0,0008). La respuesta antiviral de tenofovir disoproxilo fumarato se mantuvo durante 48 semanas (DAVG48 fue de -0,57 $\log_{10}$ copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 por debajo de 400 ó 50 copias/ml fue de 41% y 18% respectivamente). Ocho (2%) pacientes tratados con 300 mgde tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) desarrollaron la mutación K65R durante las primeras 48 semanas.

El estudio GS-99-903 a 144 semanas, doble ciego con control activo, evaluó la eficacia y seguridad de **300** de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) frente a estavudina cuando se utilizan en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos infectados por VIH-1 naive al tratamiento antirretroviral. El recuento medio basal de células CD4 fue de 279 células/mm^3, el nivel medio basal de ARN del VIH-1 fue de 4,91 $\log_{10}$ copias/ml, el 19% de los pacientes tenían una infección sintomática por el VIH-1 y el 18% padecía SIDA. Los pacientes fueron estratificados según el nivel basal de ARN del VIH-1 y el número de células CD4. El 43% de los pacientes tenía una carga viral basal > 100.000 copias/ml y el 39% tenía un recuento de células CD4 < 200 células/ml.

En un análisis por intención de tratar (se consideraron fallos los datos perdidos y la interrupción en el tratamiento antirretroviral (TAR), la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 por debajo de 400 copias/ml y 50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento fueron 80% y 76% respectivamente en el grupo tratado con **300** de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) comparados con el 84% y 80% en el grupo de estavudina. A las 144 semanas, la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 por debajo de 400 copias/ml y de 50 copias/ml fue de 71% y 68%

respectivamente en el grupo de 300 mgde tenofovir disoproxilo (como fumarato), comparado con el 64% y 63% en el grupo de la estavudina.

El cambio medio desde el nivel basal de ARN del VIH-1 y el recuento de CD4 a las 48 semanas de tratamiento fue similar para los dos grupos de tratamiento (-3,09 y -3,09 log_{10} copias/ml; +169 y 167 células/mm^3 en el grupo tratado con **300** de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) y estavudina respectivamente). A las 144 semanas de tratamiento, el cambio medio desde el nivel basal permanece similar en ambos grupos de tratamiento (-3,07 y-3,03 log_{10} copias/ml; +263 y +283 células/mm3 en el grupo de **300** de tenofovir disoproxilo (como fumarato) y en el de estavudina respectivamente). Se ha observado una respuesta constante al tratamiento con **300** de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) medida independientemente de los niveles basales de ARN del VIH-1 y el número de células CD4.

La mutación K65R ocurrió en un porcentaje ligeramente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxilo fumarato que en el grupo del tratamiento control (2,7% vs. 0,7%). La resistencia a efavirenz o lamivudina estuvo precedida o coincidió con el desarrollo de la mutación K65R en todos los casos. Ocho pacientes en el grupo de **300** de tenofovir disoproxilo (como fumarato) tenían VIH que expresó la K65R, siete de estos ocurrieron durante las 48 primeras semanas de tratamiento y el último en la semana 96. No se observó el desarrollo de más K65R hasta la semana 144. Un paciente en el grupo de tenofovir disoproxilo (como fumarato) desarrolló la sustitución K70E en el virus. En los análisis genotípicos y fenotípicos no hay evidencia de otros patrones de resistencias a tenofovir.

Datos relativos al VHB

***Actividad antiviral in vitro relativa al VHB*:** Se evaluó la actividad antiviral in vitro de tenofovir frente al VHB, en la línea celular HepG 2.2.15. Los valores de CI_{50} para tenofovir estuvieron en el rango de 0,14 a 1,5 µmol/l, con valores > 100 µmol/l de CC50 (concentración de citotoxicidad 50%).

***Resistencia*:** No se han identificado mutaciones del VHB asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo fumarato (ver Eficacia clínica y seguridad). En ensayos realizados en células, las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M, y rtM204I/V, asociadas con resistencia a lamivudina y telbivudina, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,7- a 3,4- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V y rtM250V, asociadas con resistencia a entecavir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,6- a 6,9- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtA181V y rtN236T asociadas a adefovir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 2,9- a 10- veces que la del virus salvaje. Los virus que contenían la mutación rtA181T continuaron siendo sensibles a tenofovir con valores de CI_{50} 1,5 veces que los del virus salvaje.

Eficacia clínica y seguridad del Uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato(includo en VIROPIL

La demostración del beneficio de tenofovir disoproxilo fumarato en enfermedad compensada y descompensada se basa en las respuestas virológica, bioquímica y serológica en adultos con hepatitis B crónica con HBeAg positivo y HBeAg negativo. Los pacientes tratados incluyen a aquellos que eran naive, pacientes anteriormente tratados con lamivudina, pacientes anteriormente tratados con adefovir dipivoxil, y pacientes que ya tenían en el nivel basal mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil. También se ha demostrado beneficio basado en las respuestas histológicas en pacientes compensados.

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada a las 48 semanas (ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103)

Los resultados obtenidos a lo largo de 48 semanas en dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, fase III, en los que se compararon tenofovir disoproxilo fumarato y adefovir dipivoxil en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada, se incluyen más abajo en la Tabla 3. El ensayo GS-US-174-0103 se realizó en 266 pacientes HBeAg positivo (aleatorizados y tratados), mientras que el ensayo GS-US-174-0102 se realizó en 375 pacientes HBeAg negativo y HBeAc positivo (aleatorizados y tratados).

En ambos ensayos, tenofovir disoproxilo fumarato fue significativamente superior a adefovir dipivoxil para la variable principal de eficacia de respuesta completa (definida como niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml y mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell). El tratamiento con tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) también se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes con ADN del VHB < 400 copias/ml, cuando se comparó con el tratamiento con adefovir dipivoxil 10 mg. Con ambos tratamientos se obtuvieron resultados similares con respecto a la respuesta histológica (definida como mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento del índice fibrosis de Knodell) en la semana 48 (ver la Tabla 3).

En el ensayo GS-US-174-0103 una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxilo fumarato que en el de adefovir dipivoxil, presentó un nivel normal de ALT y consiguió la pérdida de HBsAg en la semana 48 (ver la Tabla 3).

Tabla 3: Parámetros de eficacia en pacientes HBeAg negativos compensados y HBeAg positivos en la semana 48

	Ensayo 174-0102(HBeAg negativo)		**Ensayo 174-0102(HBeAg positivo)**	
	Tenofovir disoproxil (como fumarato) n =250	**Adefovir dipivoxil 10 mg n =125**	**Tenofovir disoproxil (como fumarato) n =176**	**Adefovir dipivoxil 10 mg n =90**
Respuesta completa(%) a	71*	49	67*	12
Histología Respuesta histológica (%) b	72	69	74	68
Mediana de la reducción de ADN del VHB con respecto al nivel basal c (log_{10} copias/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
ADN del VHB(%) < 400 copias/ml (< 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
ALT(%) ALT Normalizada d	76	77	68*	54
Serología(%) Pérdida de HBeAg/seroconversión	n / a	n / a	22/21	18/18
Pérdida de HBsAg/seroconversión	0/0	0/0	3*/1	

* Valor-p versus adefovir dipivoxil < 0,05.

a Respuesta completa definida como niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml y mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell.
b Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell.
c El cambio de la mediana desde el nivel basal del ADN del VHB solamente refleja la diferencia entre el nivel basal de ADN del VHB y el límite de detección (LD) del ensayo.
d La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el momento basal.
n/a= no aplicable.

Tenofovir disoproxilo fumarato se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes con ADN del VHB indetectable (< 169 copias/ml [< 29 UI/ml]; límite de cuantificación de VHB de la técnica Cobas Taqman de Roche), cuando se comparó con adefovir dipivoxil (ensayo GS-US-174-0102; 91%, 56% y ensayo GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Cuando se combinaron los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, la respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato fue comparable en pacientes que ya habían sido tratados con nucleósidos (n = 51) y en aquellos que no habían recibido tratamiento anterior con nucleósidos (n = 375) y en pacientes con niveles de ALT normal (n = 21) y ALT anormal (n = 405) en el momento basal. Cuarenta y nueve de los 51 pacientes que ya habían sido tratados con nucleósidos habían recibido lamivudina. El 73% de los pacientes anteriormente tratados con nucleósidos y el 69% de los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleósidos alcanzaron una respuesta completa al tratamiento; el 90% de los pacientes que sí habían sido tratados antes con nucleósidos y el 88% de los que no habían sido tratados antes con nucleósidos alcanzaron una supresión < 400 copias/ml de ADN del VHB. Todos los pacientes con ALT normal en el momento basal y el 88% de los pacientes con ALT anormal en el momento basal, alcanzaron una supresión < 400 copias/ml de ADN del VHB.

Experiencia de uso de Tenofovir disoproxil fumarato más allá de 48 semanas en los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103

En los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, tras recibir tratamiento doble ciego durante 48 semanas (300 mgde tenofovir disoproxilo (como fumarato), o 10 mg de adefovir dipivoxil), los pacientes pasaron, sin interrupción del tratamiento, a la fase abierta con tenofovir disoproxilo fumarato. En los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, el 77% y el 61% de los pacientes continuaron en el ensayo hasta la semana 384, respectivamente. En las semanas 96, 144, 192, 240, 288 y 384, se mantuvieron la supresión viral y las respuestas bioquímica y serológica con el tratamiento continuado con tenofovir disoproxilo fumarato (ver a continuación Tablas 4 y 5).

Tabla 4: Parámetros de eficacia en pacientes compensados HBeAg negativo en las semanas 96, 144,192, 240, 288 y 384 con tratamiento abierto.

	Ensayo 174-0102(HBeAg negativo)											
Parámetro a	**Tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) n =250**						**Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a Tenofovit disoproxil 300 mg(como fumarato) n =125**					
Semana	96 b	144 e	192 G	240 i	288 L	384 o	96 C	144 f	192 h	240 j	288 m	384 p
ADN del VHB (%) < 400 copias/ml(< 69 UI/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT(%) ALT Normalizada d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serología(%)												
Pérdida de HBeAg/seroconversión	n / a	n / a	n / a	n / a	n / a	n / a	n / a	n / a	n / a	n / a	n / a	n / a
Pérdida de HBsAg/seroconversión	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 n	0/0	0/0	0/0	0/0 k	1/1 n	1/1 n

a Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el ensayo en algún momento antes de la semana 384 debido a un criterio de finalización definido en el protocolo, así como aquellos que completaron la semana 384, están incluidos en el denominador.
b 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 48 semanas en abierto.
c 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
d La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el momento basal.
e 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 96 semanas en abierto.
f 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
g 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 144 semanas en abierto.
h 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
i 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 192 semanas en abierto.
j 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
k Un paciente de este grupo se volvió HBsAg negativo por primera vez en la consulta de la semana 240 y continuaba en el estudio en el momento del corte de los datos. No obstante, la pérdida de HBsAg del sujeto se confirmó finalmente en la siguiente consulta.
l 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 240 semanas en abierto.
m 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
n Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier excluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxilo fumarato en abierto (KM-TDF).
o 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 336 semanas en abierto.
p 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
n/a= no aplicable.

Tabla 5: Parámetros de eficacia en pacientes compensados HBeAg positivo en las semanas 96, 144, 192, 240, 288 y 384 con tratamiento abierto

	Ensayo 174-0103(HBeAg negativo)											
Parámetro a	**Tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) n =176**						**Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a Tenofovit disoproxil 300 mg(como fumarato) n =90**					
Semana	96 b	144 e	192 g	240 l	288 l	384 O	96 c	144 f	192 h	240 j	288 m	384 p
ADN del VHB (%) < 400 copias/ml (< 69 UI/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT(%) ALT Normalizada d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serología(%) Pérdida de HBeAg/seroconversión	26 / 23	29 / 23	34 / 25	38 / 30	37 / 25	30/ 20	24/ 20	33 / 26	36 / 30	38 / 31	40 / 31	35 / 24
Pérdida de HBsAg/seroconversión	5/4	8/6 g	11/ 8g	11/ 8 l	12/ 8 l	15/12 L	6/5	8/7 g	8/7 g	10/10 l	11/10 l	13/11 L

a Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el ensayo en algún momento antes de la semana 384 debido a un criterio de finalización definido en el protocolo, así como aquellos que completaron la semana 384, están incluidos en el denominador.
b 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 48 semanas en abierto.
c 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
d La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el momento basal.
e 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 96 semanas en abierto.
f 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
g Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier incluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxilo fumarato en abierto (KM-ITT).
h 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 144 semanas en abierto.
i 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
j 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 192 semanas en abierto.
k 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
l Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier excluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxilo fumarato en abierto (KM-TDF).
m 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 240 semanas en abierto.
n 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.
o 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de 336 semanas en abierto.
p 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.

Se disponía de datos pareados del nivel basal y de la semana 240 de biopsia hepática para 331/489 pacientes que continuaron en los estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103 en la semana 240 (ver abajo la Tabla 6). El 95% (225/237) de los pacientes sin cirrosis en el momento basal y el 99% (93/94) de los pacientes con cirrosis en el momento basal no presentaron cambios o tuvieron una mejoría de la fibrosis (índice de fibrosis de Ishak). De los 94 pacientes con cirrosis en el momento basal (índice de fibrosis de Ishak: 5 - 6), un 26% (24) no experimentaron cambios del índice de fibrosis de Ishak y un 72% (68) experimentaron una regresión de la fibrosis en la semana 240 con una reducción del índice de fibrosis de Ishak de al menos 2 puntos.

Tabla 6: Respuesta histológica (%) en sujetos compensados HBeAg negativos y HBeAg positivos en la semana 240 en comparación con el momento basal

	Ensayo 174 0102 (HBeAg negativo)		**Ensayo 174 0103 (HBeAg positivo)**	
	Tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) n = 250c	**Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) n = 125d**	**Tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) n = 176c**	**Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) n = 90d**
Respuesta histológica a,b (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

a La población utilizada para el análisis de la histología incluía sólo pacientes con datos disponibles de biopsia hepática (Ausentes = Excluidos) en la semana 240. Se excluye la respuesta después de la adición de emtricitabina (un total de 17 sujetos en ambos ensayos).
b Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell.
c 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato seguidas de hasta 192 semanas en abierto.
d 48 semanas doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de hasta 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo fumarato.

Experiencia del uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato en pacientes coinfectados con VIH y previamente tratados con lamivudina
En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, de 48 semanas de duración en el que se administró tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) a pacientes adultos coinfectados con VIH-1 y hepatitis B crónica que habían sido previamente tratados con lamivudina (ensayo ACTG 5127), el nivel sérico medio de ADN del VHB en el momento basal en pacientes aleatorizados al grupo de tenofovir fue de 9,45 $\log_{10}$ copias/ml (n = 27). El tratamiento con tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) se asoció con un cambio medio en el nivel sérico de ADN del VHB de -5,74 $\log_{10}$ copias/ml (n = 18) con respecto al nivel basal, en pacientes en los que se disponía de datos en la semana 48. Además, el 61% de los pacientes presentó valores normales de ALT en la semana 48.

Experiencia del uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato (que se incluye en VIROPIL) en pacientes con replicación viral persistente (ensayo GS-US-174-0106)
La eficacia y seguridad de tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) o tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) administrado junto con 200 mg de emtricitabina ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego (ensayo GS-US-174-0106), en pacientes adultos HBeAg positivo y HBeAg negativo que presentaron viremia persistente (ADN del VHB ≥ 1.000 copias/ml) mientras recibieron adefovir dipivoxil 10 mg durante más de 24 semanas. En el momento basal, el 57% de los pacientes aleatorizados a tenofovir disoproxilo fumarato frente

al 60% de los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato, habían sido previamente tratados con lamivudina. De forma general en la semana 24, un 66% (35/53) de los pacientes tratados con un régimen que contenía tenofovir disoproxilo fumarato presentaron niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml (< 69 UI/ml), frente a un 69% (36/52) de pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato (p = 0,672). Además, el 55% (29/53) de los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo fumarato tuvieron ADN del VHB indetectable (< 169 copias/ml [< 29 UI/ml]; límite de cuantificación del ensayo de VHB Roche Cobas TaqMan) frente al 60% (31/52) de los pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato (p=0,504). Las comparaciones entre los tratamientos hasta la semana 24 son difíciles de interpretar dado que los investigadores tenían la opción de intensificar el tratamiento hacia la fase abierta con emtricitabina más tenofovir disoproxilo. Se están realizando ensayos a largo plazo para evaluar el beneficio/riesgo de la biterapia con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes monoinfectados con VHB.

Experiencia de uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato en pacientes con enfermedad hepática descompensada a 48 semanas (ensayo GS-US-174-0108)

El ensayo GS-US-174-0108 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo que evalúa la eficacia y la seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato (n = 45), emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato (n = 45), y entecavir (n = 22), en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato, los pacientes tenían una media del índice de CPT de 7,2, una media de de ADN del VHB de 5,8 $\log_{10}$ copias/ml y una media de ALT sérico de 61 U/l en el nivel basal. El cuarenta y dos por ciento (19/45) de los pacientes tenían al menos 6 meses de experiencia previa con lamivudina, el 20% (9/45) de los pacientes tenían experiencia previa con adefovir dipivoxil, y 9 de 45 pacientes (20%) tenían mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil en el nivel basal. Las variables co-primarias de seguridad fueron el abandono debido a un acontecimiento adverso y el incremento confirmado de creatinina sérica ≥ 0,5 mg/dl o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl.
En pacientes con índices CPT ≤ 9, los grupos de tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato 74% (29/39), y de emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato 94% (33/35), alcanzaron unos niveles de ADN del VHB de < 400 copias/ml tras 48 semanas de tratamiento.

En general, los datos derivados de este ensayo son demasiado limitados para extraer unas conclusiones definitivas sobre la comparación de emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato frente a tenofovir disoproxilo fumarato (ver abajo la Tabla 7).

Tabla 7:

Parámetros de seguridad y eficacia en pacientes descompensados en la semana 48

	Ensayo 174-0108		
Parámetro	**Tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) (n = 45)**	**Emtricitabina 200 mg/Tenofovir disoproxil 300 mg(como fumarato) (n = 45)**	**Entecavir (0,5 mg ó 1 mg) n=22**
Fallo de tolerabilidad (abandono permanente del fármaco del estudio debido a un acontecimiento adverso surgido durante el	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)

tratamiento) n (%)a			
Incremento confirmado de creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dl desde el nivel basal, o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl n (%)b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
ADN del VHB n (%) < 400 copias/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT normal	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 puntos de disminución de CPT desde el nivel basal n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambio medio desde el nivel basal en el índice CPT	-0, 8	-0,9	-1,3
Cambio medio desde el nivel basal en el índice MELD	-1,8	-2,3	-2,6

a valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir versus el brazo de entecavir = 0,622,
b valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir versus el brazo de entecavir = 1,000.

Experiencia más allá de 48 semanas en el ensayo GS-US-174-0108 Considerando como fracaso los pacientes que no hayan completado o hayan cambiado el tratamiento (NC/S=F), el 50% (21/42) de los sujetos tratados con tenofovir disoproxilo fumarato, el 76% (28/37) de los sujetos tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato y el 52% (11/21) de los sujetos tratados con entecavir alcanzaron un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 168.

Experiencia del uso de Tenofovir Disoproxil Fumaratopor sí solo (que está incluido en VIROPIL) en pacientes con VHB con resistencia a lamivudina a 240 semanas
(ensayo GS-US-174-0121)
La eficacia y seguridad de 300 mgde tenofovir disoproxilo (como fumarato) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego (GS-US-174-0121) en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo (n = 280) con enfermedad hepática compensada, viremia (ADN del VHB ≥ 1.000 UI/ml), y evidencia genotípica de resistencia a lamivudina (rtM204I/V +/- rtL180M). Sólo cinco pacientes presentaban mutaciones de resistencia asociadas a adefovir en el momento basal. Se aleatorizó a 141 y 139 sujetos adultos a sendos brazos de tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato y con emtricitabina junto con tenofovir disoproxilo fumarato, respectivamente. Las características demográficas basales eran similares en ambos brazos de tratamiento. En el momento basal, el 52,5% de los sujetos eran HBeAg negativo, el 47,5% eran HBeAg positivo, el nivel medio de ADN del VHB era de 6,5 log10 copias/ml y el ALT medio era de 79 U/l, respectivamente.
Después de 240 semanas de tratamiento, 117 de 141 sujetos (83%) aleatorizados a tenofovir disoproxilo fumarato presentaban un ADN del VHB < 400 copias/ml y 51 de 79 sujetos (65%) experimentaron una normalización de los niveles de ALT. Tras 240 semanas de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxilo fumarato, 115 de 139 sujetos (83%) presentaban un ADN del VHB < 400 copias/ml y 59 de 83 sujetos (71%) experimentaron una normalización de los niveles de ALT. Entre los sujetos HBeAg positivo aleatorizados a tenofovir disoproxilo fumarato, 16 de 65 sujetos (25%) presentaron pérdida de HBeAg y 8 de 65 sujetos (12%) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 240. Entre los sujetos HBeAg positivo aleatorizados a emtricitabina junto con tenofovir disoproxilo fumarato, 13 de 68 sujetos (19%) presentaron pérdida de HBeAg y 7

de 68 sujetos (10%) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 240. Dos sujetos aleatorizados a tenofovir disoproxilo fumarato presentaron pérdida de HBsAg en la semana 240, pero no seroconversión a anti-HBs. Cinco sujetos aleatorizados a emtricitabina junto con tenofovir disoproxilo fumarato presentaron pérdida de HBsAg, y 2 de estos 5 sujetos presentaron seroconversión a anti-HBs.

Resistencia clínica a Tenofovir Disoproxil Fumarato (incluido en VIROPIL) por sí solo
Cuatrocientos veintiséis pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 250) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 176) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con tenofovir disoproxilo fumarato y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato en abierto fueron evaluados para observar si aparecían cambios genotípicos en la polimerasa del VHB desde el momento basal. Las evaluaciones genotípicas realizadas en todos los pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en la semana 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) y 384 (n = 2) de tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo fumarato.
Doscientos quince pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 125) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 90) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con adefovir dipivoxil y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato en abierto fueron evaluados para observar si aparecían cambios genotípicos en la polimerasa del VHB desde el momento basal. Las evaluaciones genotípicas realizadas en todos los pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en la semana 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) y 384 (n = 2) de tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo fumarato.

En el ensayo GS-US-174-0108, 45 pacientes (incluyendo 9 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina y/o adefovir dipivoxil) recibieron tenofovir disoproxilo fumarato hasta 168 semanas. Los datos genotípicos de la pareja de aislados de VHB a nivel basal y en tratamiento fueron atribuibles a 6/8 pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en la semana 48. En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia al tenofovir disoproxilo fumarato. Se realizó un análisis genotípico para 5 sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato después de la semana 48. No se detectaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia al tenofovir disoproxilo fumarato en ningún sujeto.

En el ensayo GS-US-174-0121, 141 pacientes con sustituciones de resistencia a lamivudina en el nivel basal recibieron tenofovir disoproxilo fumarato durante un máximo de 240 semanas. Acumulativamente, hubo 4 pacientes que presentaron un episodio de viremia (ADN del VHB > 400 copias/ml) en su último punto temporal de tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato. Entre ellos, los datos de secuencia de la pareja de aislados de VHB a nivel basal y en tratamiento fueron atribuibles a 2 de 4 pacientes. En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo fumarato.
En un ensayo pediátrico (GS-US-174-0115), 52 pacientes (incluyendo 6 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina) recibieron inicialmente tenofovir disoproxilo fumarato enmascarado hasta 72 semanas y, más tarde, 51/52 pacientes cambiaron a tenofovir disoproxilo fumarato en abierto (grupo TDF-TDF). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes de este grupo con ADN del VHB > 400 copias/ml en las semanas 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) y 192 (n = 3). Cincuenta y cuatro pacientes (incluyendo 2 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina) recibieron inicialmente tratamiento ciego con placebo durante 72 semanas y 52/54 pacientes siguieron con el tenofovir disoproxilo fumarato (grupo PLB-TDF). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes de este grupo con ADN del VHB > 400 copias/ml en las semanas 96 (n = 17), 144 (n = 7) y 192 (n = 8). En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia al tenofovir disoproxilo fumarato.

Hepatitis B crónica: En el ensayo GS-US-174-0115, 106 pacientes HBeAg negativo y HBeAg positivo de 12 a < 18 años de edad con infección crónica por VHB [ADN del VHB ≥ 105 copias/ml, ALT plasmática elevada (≥ 2 veces el LSN) o un historial de niveles plasmáticos de ALT elevados en los 24 meses anteriores] recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo 300 mg(como fumarato) (n = 52) o placebo (n = 54) durante 72 semanas. Era necesario que los pacientes no hubieran recibido nunca tenofovir disoproxilo fumarato, pero podían haber recibido pautas de interferón (> 6 meses antes de la fase de selección) o cualquier otro tratamiento oral con nucleósidos/nucleótidos contra el VHB que no contuviese tenofovir disoproxilo fumarato (> 16 semanas antes de la fase de selección). En conjunto, en la semana 72, el 88% (46/52) de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato y el 0% (0/54) de los pacientes del grupo con placebo presentaban un ADN del VHB < 400 copias/ml. El setenta y cuatro por ciento (26/35) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo fumarato presentaban una ALT normalizada en la semana 72, frente al 31% (13/42) de los del grupo con placebo. La respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato fue comparable en los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleós(t)idos (n = 20) y en los pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos (n = 32), incluyendo los pacientes con resistencia a la lamivudina (n = 6). El noventa y cinco por ciento de los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleós(t)idos, el 84% de los pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos y el 83% de los pacientes con resistencia a la lamivudina lograron un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 72. Treinta y uno de los 32 pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos habían recibido tratamiento previo con lamivudina. En la semana 72, el 96% (27/28) de los pacientes con actividad inmune (ADN del VHB ≥ 105 copias/ml, ALT plasmática > 1,5 veces el LSN) del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato y el 0% (0/32) de los pacientes del grupo con placebo tenían un ADN del VHB < 400 copias/ml. El setenta y cinco por ciento (21/28) de los pacientes con actividad inmune del grupo con tenofovir disoproxilo fumarato presentaban una ALT normal en la semana 72, frente al 34% (11/32) de los del grupo con placebo.
Después de 72 semanas de tratamiento aleatorizado ciego, los sujetos pudieron cambiar al tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato en abierto hasta la semana 192. Tras la semana 72, la supresión virológica se mantuvo para aquellos que recibieron tenofovir disoproxilo fumarato a doble ciego seguido de tenofovir disoproxilo fumarato en abierto (grupo TDF-TDF): el 86,5% (45/52) de los sujetos en el grupo TDF-TDF tenía un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 192. Entre estos sujetos que recibieron placebo durante el periodo de doble ciego, la proporción de sujetos con un ADN del VHB < 400 copias/ml aumentó considerablemente después de iniciar el tratamiento con TDF en abierto (grupo PLB-TDF): el 74,1% (40/54) de los sujetos en el grupo PLB-TDF tenía un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 192. La proporción de sujetos con normalización de los niveles de ALT en la semana 192 en el grupo TDF-TDF fue de 75,8% (25/33) entre los que eran HBeAg positivo en el momento basal y de 100,0% (2 de 2 sujetos) entre los que eran HBeAg negativo en el momento basal. Porcentajes similares de sujetos en los grupos TDF-TDF y PLB-TDF (37,5% y 41,7%, respectivamente) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 192.

Los datos sobre la densidad mineal ósea (DMO) obtenidos del estudio GS-US-174-0115 se resumen en la Tabla 8:

Tabla 8: Evaluación de la densidad mineral ósea en el momento basal, semana 72 y 192

	Momento Basal		**Semana 72**		**Semana 192**	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Puntuación Z media (DE) de la DMO en la columna lumbar a	−0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en la columna lumbar desde el	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

momento basal a						
Puntuación Z media (DE) de la DMO en todo el cuerpo a	−0,19 (1,110)	−0,23 (0,859)	−0,36 (1,077)	−0,12 (0,916)	−0,38 (0,934)	−0,42 (0,942)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en todo el cuerpo desde el momento basal a	NA	NA	−0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Al menos 6% de reducción de la DMO de la columna lumbar b	NA	NA	1,9% (1 sujeto)	0%	3,8% (2 sujetos)	3,7% (2 sujetos)
Al menos 6% de reducción de la DMO en todo el cuerpo b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 sujeto)
Media del % de aumento de la DMO en la columna lumbar	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Media del % de aumento de la DMO en todo el cuerpo	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = No aplicable
a Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustan por peso y estatura
b Criterio principal de seguridad durante la semana 72

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Viread en uno o más grupos de la población pediátrica en la infección por el VIH y en la hepatitis B crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas de Tenofovir Disoproxil Fumarato por sí solo (que se encuentra en VIROPIL)
Tenofovir disoproxilo fumarato es un profármaco éster soluble en agua, el cual se convierte rápidamente *in vivo* en tenofovir y formaldehído. Tenofovir se convierte intracelularmente en tenofovir monofosfato y en el componente activo tenofovir difosfato.

Absorción Después de la administración oral de tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxilo fumarato es rápidamente absorbido y convertido en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxilo fumarato con una comida en pacientes infectados por VIH dio como resultado, valores promedio (%CV) de tenofovir de Cmáx, AUC, y Cmin de 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml y 64,4 (39,4%) ng/ml, respectivamente. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero, se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas, y dentro de las dos horas cuando se administra con comida. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes en ayunas fue aproximadamente de 25%. La administración de tenofovir disoproxilo fumarato con una comida muy grasa mejoró la biodisponibilidad oral con un incremento del AUC de tenofovir de aproximadamente un 40% y de la Cmáx de aproximadamente un 14%. Después de la primera dosis de tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes que habían tomado alimento la media de la Cmáx en suero estuvo en un rango de 213 a 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxilo fumarato con una comida ligera no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tenofovir.
Distribución
Después de la administración intravenosa se estimó que el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración oral de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones más altas en riñón, hígado y contenido intestinal (ensayos preclínicos). A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 µg/ml la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%.

Biotransformación
Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxilo fumarato ni tenofovir son substratos para las enzimas CYP450. Además, a concentraciones sustancialmente más altas (aproximadamente 300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2). Tenofovir disoproxilo fumarato a una concentración de 100 µmol/l no tuvo efecto en ninguna de las isoformas CYP450, excepto la CYP1A1/2, donde se observó una pequeña reducción (6%), pero estadísticamente significativa del metabolismo del substrato de CYP1A1/2. Basado en estos datos, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxilo fumarato y medicamentos metabolizados por CYP450.

Eliminación
Tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El clearance total se estima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El clearance renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Después de la administración oral, la vida media final de tenofovir es aproximadamente de 12 a 18 horas. Existen estudios que han establecido que la vía de secreción tubular activa hace pasar el tenofovir a las células del túbulo proximal mediante los transportadores humanos de aniones orgánicos (hOAT) 1 y 3 y lo excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP 4).

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética de tenofovir fue independiente de la dosis de tenofovir disoproxilo fumarato en un ámbito de dosis de 75 a 600 mg y no se vio afectada por dosis repetidas a ningún nivel de dosis.
Edad
No se han hecho estudios de farmacocinética en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad).
Género (sexo)
Los escasos datos disponibles sobre la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indican un efecto importante asociado al sexo.
Etnia
No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos.

Insuficiencia renal
Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se determinaron después de la administración de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxilo a 40 pacientes adultos no infectados con VIH ni con VHB, con varios grados de insuficiencia renal definida de acuerdo al clearance de creatinina basal (CrCl) (función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; leve con CrCl = 50-79 ml/min; moderada con CrCl = 30-49 ml/min y grave con CrCl = 10-29 ml/min). Comparándolos con pacientes con función renal normal, la exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) ng·h/ml en sujetos con CrCl > 80 ml/min hasta 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml y 15.985 (45%) ng·h/ml en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave respectivamente. Se espera que las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal, con aumento del intervalo de dosis, den lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de Cmin en pacientes con insuficiencia renal comparados con pacientes con función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hechos.
En pacientes con enfermedad renal en estado terminal (CrCl < 10 ml/min) que necesiten hemodiálisis, entre las diálisis la concentración de tenofovir aumenta sustancialmente después de 48 horas alcanzando una media de Cmax de 1.032 ng/ml y una AUC0-48h media de 42.857 ng·h/ml.

Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de 300 mg de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieran diálisis (ver sección 4.2).
No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes no sometidos a hemodiálisis con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes con enfermedad renal en estado terminal bajo diálisis peritoneal u otras formas de diálisis.

No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para hacer recomendaciones de dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática
Se administró una dosis única de 300 mgde tenofovir disoproxilo a pacientes adultos no infectados por VIH ni por VHB, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se necesita un ajuste de dosis en estos sujetos. La media (%CV) de los valores de tenofovir de Cmáx y AUC 0-∞ fue 223 (34,8%) ng/ml y 2.050 (50,8%) ng·h/ml, respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0%) ng/ml y 2.310 (43,5%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LAMIVUDINA POR SÍ SOLA (que está incluido en VIROPIL)

5.1- Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico- análogo de nucleósido; **Código ATC**:J05AF05

La Lamivudina es un potente inhibidor selectivo de la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*.
También es activa contra aislados clínicos de VIH resistentes a la zidovudina. La Lamivudina se metaboliza intracelularmente para formar el 5'-trifosfato, la entidad activa, la cual tiene una vida media intracelular de 16 a 19 horas. El 5'-trifosfato de Lamivudina es un inhibidor débil de las actividades de la transcriptasa inversa del VIH dependientes de ARN y ADN; su principal modo de acción es como terminador de la cadena de la transcripción inversa del VIH. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con Lamivudina y otros antirretrovirales(agentes probados abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina y zidovudina).

La Lamivudina no interfiere con el metabolismo celular de los desoxinucleótidos, y tiene poco efecto en el contenido de ADN mitocondrial y en las células de mamíferos.
En estudios *in vitro*, la Lamivudina ha demostrado poca citoxicidad en los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y para una variedad de celulares madre de médula ósea in vitro. Por tanto, el principio activo Lamivudina tiene un alto índice terapéutico *in vitro.*

La resistencia del VIH-1 a la Lamivudina involucra el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V próximo al sitio activo de la trancriptasa inversa (TR) viral. Esa variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes infectados con VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que contiene Lamivudina. Los mutantes M184V muestran una susceptibilidad significativamente reducida a la Lamivudina, y una capacidad replicativa viral disminuida in vitro. Los estudios in vitro indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a la Lamivudina. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no se encuentra bien definida.

La resistencia cruzada por la TRM184V se encuentra limitada dentro de la clase de agentes antirretrovirales inhibidores de nucleósidos. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a la Lamivudina. El abacavir mantiene su actividad antirretroviral contra el VIH-1 resistente a la Lamivudina que sólo porta la mutación M184V. La TR mutante M184V muestra una disminución 4 veces menor en la susceptibilidad a la didanosina y a la zalcitabina; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Las pruebas de susceptibilidad in vitro no se han estandarizado y, asimismo, los resultados pueden variar de acuerdo a factores metodológicos.

La evidencia de los estudios clínicos en pacientes pediátricos recibiendo Lamivudinas(EPIVIR) con otros fármacos antirretrovirales (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha demostrado que en términos de sustituciones genotípicos detectadas y su frecuencia relativa, el perfil de resistencia observado en pacientes pediátricos es similares a aquella observada en adultos.
Se ha demostrado que la terapia antirretroviral con múltiples fármacos conteniendo Lamivudina, es eficaz tanto en pacientes que no han sido tratados previamente con agentes antirretrovirales como en pacientes infectados con viru que contienen las mutaciones M184V.

Farmacocinética
Absorción
La lamivudina se absorbe óptimamente del tracto gastrointestinal y, asimismo, la biodisponibilidad de la Lamivudina oral en adultos normalmente es de 80% a 85%. Después de la administración oral el tiempo medio(tmáx) para alcanzar las concentraciones séricas máximas (Cmáx) es de aproximadamente una hora. A niveles terapéuticos de dosificación, es decir 4 mg/kg/día 8en dos dosis, una cada 12 horas) la Cmáx es del orden de 1 a 1,9 microgramos/mL.
La coadministración de Lamivudina con alimentos ocasiona una demora en el Tmáx y una Cmáx menor (disminución de hasta 47%). Sin embargo, la cantidad (con base en el ABC) de Lamivudina absorbida pemaneció inalterada. No se requieren ajustes en la dosificación cuando la Lamivudina se coadministra con los alimentos.

Distribución:
A partir de los estudios realizadas con dosis intravenosas, se determinó que el volumen medio de distribución es de 1,3 L7kg y la vida media terminal promedio de eliminación es de 5 a 7 horas.
La Lamivudina exhibe una farmacocinética lineal en el intervalo de dosificación terapéutica y además, muestra un bajo grado de fijación a albúmina plasmática.
Pocos datos disponibles muestran que la Lamivudina penetra al sistema nervioso central y llega al líquido cefalorraquídeo (LCR). El cociente medio de concentración de Lamivudina en LCR/suero, 2 a 4 horas después de la administración oral, fue de aproximadamente 0,12. Se desconoce el verdadero grado de penetración de la Lamivudina o su relación con la eficacia clínica

Metabolismo y Eliminación
La depuración sistémica media de Lamivudina es de aproximadmente 0,32 L/h/kg, eliminándose principalmente por vía renal (más del 70%), a través del sistema de transporte catiónico orgánico y, en menor grado, por metabolismo hepático (menos de un 10%).
El compuesto activo, trifosfato de Lamivudina intracelular, posee una prolongada vida media terminal en las células (16 a 19 horas), en comparación con la vida media de la Lamivudina en el plasma (5 a 7 horas). En 60 voluntarios adultos sanos se ha demostrado que 300 mg de Lamivudina, administrados una vez al día, son farmacocinéticamente equivalentes en estado estacionario a 150 mg de Lamivudina adminsitrados dos veces al día, en lo que respecta al ABC24 y a la Cmáx del trifosfato intracelular.
La probabilidad de que se presenten interacciones adversas entre la Lamivudina y otros medicamentos es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y además, casi toda la Lamivudina se elimina por vía renal en forma inalterada.

Poblaciones de Pacientes Especiales

***Pacientes de edad avanzada**
No se dispone de datos farmacocinéticos para pacietes mayores de 65 años de edad
***Insuficiencia renal**
Las concentraciones plasmáticas de Lamivudinas(ABC) aumentan en los pacientes con insuficiencia renal, debido a la disminción en la depuración. Por tanto, se debe reducir la dosificación en aquellos pacientes con un clearance de creatinina inferior a 50 mL/min(véase Dosis y Administración)

Insuficiencia Hepática
Los datos obtenidos de pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo demuestran que la insifciiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de la Lamivudina.

Embarazo
La farmacocinética de la Lamivudina es similar a la de las mujeres adultas no embarazadas. En los seres humanos las concentraciones séricas de Lamivudina en el suero del niño al momento de nacer fueron similares a las encontradas en el suero materno y en el cordón umbilical durante el parto, lo cual coincide con la transmisión pasiva de Lamivudina a través de la placenta.

Estudios clínicos
Se estableció una comparación de asignación aleatoria de un régimen que incluía dosificación una y dos veces al día de abacavir y Lamivudina dentro de un estudio controlado se asignación aleatoria y multicéntrico de pacientes pediátricos infectados con VIH. Se reclutaron 1206 pacientes pediátricos con edades entre 3 meses y 17 años en el Ensayo ARROW(COL105677) y se les dosificó de conformidad con las recomendaciones de rango de peso en los lineamientos de la OMS (terapia antiretroviral de la infección por VIH en infantes y niños, 2006). Después de 36 semanas en un régimen que incluyó abacavir y Lamivudina dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados de manera aleatoria auna dosificación continua dos veces al día o se les cambió a abacavir y Lamivudina por al menos 96 semanas. Los resultados se resumen en la tabla adjunta:

Respuesta viral basada en ARN de VIH-1 en plasma menor que 80 copias/mL en la semana 48 y semana 96 en la asignación aleatoria a abacavir + lamivudina una vez al día versus dos veces al día de ARROW(nálisis observado).

	Dos veces al día N(%)	**Una vez al día N(%)**
Semna 0 (Después de 236 semanas en tratamiento)		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	250/331(76)	237/335(71)
Diferencia de riesgo(una vez al día- dos veces al día)	-4,8%(IC de 95% -11,5% a +1,9%) p=0,16	
Semana 48		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	242/331(73)	236/330(72)
Diferencia de riesgo(una vez al día- dos veces al día)	-1,6%(IC de 95% -8,4% a +5,2%) p00,65	
Semana 96		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	234/362(72)	230/331(69)
Diferencia de riesgo(una vez al día- dos veces al día)	-2,3%(IC de 95% -9,3% a +4,7%) p=0,52	

Se demostró que el grupo de dosificación de Abacavir/lamivudina una vez al día no era inferior al grupo de dos veces al día de conformidad con el margen de no inferioridad previamente especificado de -12% para el criterio de valoración principal de <80c/mL en la semana 48 así como en la semana 96(criterio de valoración secundario) y todos los demás límites evaluados(<200 c/mL, < 400c/mL, < 1000 c/mL), los cuales se ubicaron claramente dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de análisis de subgrupo en cuanto a heterogeneidad de una versus dos veces al día no demostraron efecto significativo del sexo, inferioridad a pesar del método de análisis.
Al momento de la aleatorización a la dosificación una vez al día versusu dos veces al día (semana 0), los pacientes que habían recibido formulaciones de comprimidos tuvieron un índice más alto de supresión de carga viral que aquellos que habían recibido cualquier formulación en solución en cualquier momento durante el estudio. Esas diferencias se observaron en cada grupo de diferente edad estudiado. Esta diferencia en los índices de supresión entre comprimidos y soluciones se mantuvo hasta la semana 96 con dosificación una vez al día.

Proporción de sujetos en Aleatorización una vez al día versus dos veces al día de Abacavir + Lamivudina del estudio ARROW con <80 copias/mL de ARN de HIV-1 en plasma: subgrupo de análisis por formulación.

	Dos veces al día <80 c/ml ARN de VIH-1 en plasma: n/N(%)	**Una vez al día <80 c/ml ARN de VIH-1 en plasma: n/N(%)**
Semna 0 (Después de 36 semanas en tratamiento)		
Régimen de cualquier solución en cualquier momento	14/26(54)	15/30(50)
Régimen sólo con comprimidos	236/305(77)	222/305(73)
Semana 96		
Régimen de cualquier solución en cualquier momento	13/26(50)	17/30(57)
Régimen sólo con comprimidos	221/300(74)	213/301(71)

Se condujo análisis genotípico de resistencia en muestras con >1000 copias/mL de ARN de HIV-1 en plasma. Se detectaron más casos de resistencias entre los pacientes que habían recibido Lamivudina(EPIVIR) en solución, en combinación con otras soluciones de antirretrovirales, comparado con aquellos que habían recibido dosis similares con formulaciones en comprimidos. Esto es consistente con los índices más bajos de supresión antiviral observados en estos pacientes.
El Registro Antirretroviral del Embarazo ha recibido reportes de más de 11.000 exposiciones a la Lamivudina durante el embarazo que resultaron en un nacimiento vivo. Estos consisten en más de 4.200 exposiciones durante el primer trimestre, más de 6.900 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 135 y 198 defectos de nacimiento, respectivamente.
La prevalencia (95% CI) de defectos en el primer trimestre fue de 3,2%(2,6; 3,7%) y en el segundo/tercer trimestre 2,8%(2,4; 3,2%). Entre mujeres embarazadas en la población de referencia, la tasa prevalente de defectos de nacimiento es 2,7%. El Registro Antirretroviral del Embarazo no muestra un mayor riesgo de defectos de nacimiento importantes para la Lamivudina en comparación con la tasa prevalente.

RESUMEN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE VIROPIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [DOLUTEGRAVIR 50 mg+TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg + LAMIVUDINA 300mg].

Table No. 2: Summary of PK Results

Dolutegravir		
PK Parameters	Mean(±S.D) (N*= 34)	
	Test (T)	Reference (R)
C_{max} (ng/mL)	3056.8828 ± 847.21319	2877.6428 ± 813.91789
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	67680.2092 ± 23089.2716	62198.3764 ± 17095.3348
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	72018.5934 ± 26528.6639	66372.8603 ± 19812.5451
Tmax (hrs)	3.00 (0.67 - 6.00)	2.50 (0.50 - 8.00)
Kel (1/hrs)	0.0424 ± 0.00869	0.0428 ± 0.00604
$T_{1/2}$ (hrs)	17.2772 ± 5.15193	16.8370 ± 3.58554

N*=Number of evaluable subject
* Tmax: Reported median, minimum and maximum value

Lamivudine		
PK Parameters	Mean(±S.D) (N*= 34)	
	Test (T)	Reference (R)
C_{max} (ng/mL)	2283.8297 ± 646.62689	2387.9763 ± 572.55926
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	12916.2513 ± 3691.[illegible]	13007.2620 ± 3636.99802
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	13302.9493 ± 3703.92695	13392.1656 ± 3642.35522
Tmax (hrs)	2.00 (0.83 - 4.25)	1.50 (0.67 - 2.75)
Kel (1/hrs)	0.1777 ± 0.04238	0.1795 ± 0.03824
$T_{1/2}$ (hrs)	4.2651 ± 1.84852	4.0769 ± 1.09942

N*=Number of evaluable subject
* Tmax: Reported median, minimum and maximum value

Tenofovir		
PK Parameters	Mean(±S.D) (N*= 34)	
	Test (T)	Reference (R)
C_{max} (ng/mL)	354.7638 ± 106.91624	371.5439 ± 124.20378
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	2904.2568 ± 871.49536	2816.2881 ± 766.92949
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	3133.4747 ± 914.51061	3037.1020 ± 791.89772
Tmax (hrs)	1.25 (0.50 - 2.50)	0.83 (0.50 - 2.25)
Kel (1/hrs)	0.0385 ± 0.00627	0.0389 ± .00734
$T_{1/2}$ (hrs)	18.4231 ± 2.84009	18.6241 ± 4.89131

N*=Number of evaluable subject
* Tmax: Reported median, minimum and maximum value

Table No. 3: The log-transformed Least Square Mean, Ratio and 90% Confidence Interval for pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ for test and reference formulations

Dolutegravir						
Parameter (units)	Geometric Least Squares Mean (N* = 34)			90% Confidence Interval	Intra-Subject Variability CV (%)	Power (%)
	Test (T)	Reference (R)	% Ratio (T/R)			
C_{max} (ng/mL)	2952.41	2772.06	106.51	97.50 – 116.34	21.74	99.28
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	64407.56	59909.67	107.51	99.97 – 115.61	17.83	99.93
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	68043.75	63565.96	107.04	99.24 – 115.46	18.58	99.88

N*=Number of evaluable subject

The table presented above shows that 90% CI for C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ are within the bioequivalence criteria 80.00% – 125.00% for Dolutegravir.

Lamivudine						
Parameter (units)	Geometric Least Squares Mean (N* = 34)			90% Confidence Interval	Intra-Subject Variability CV (%)	Power (%)
	Test (T)	Reference (R)	% Ratio (T/R)			
C_{max} (ng/mL)	2192.95	2326.49	94.26	87.47 – 101.58	18.36	99.90
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	12401.42	12505.36	99.17	92.20 – 106.67	17.88	99.93
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	12815.13	12908.19	99.28	93.09 – 105.88	15.78	99.99

N*=Number of evaluable subject

The table presented above shows that 90% CI for C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ are within the bioequivalence criteria 80.00% – 125.00% for Lamivudine.

Tenofovir						
Parameter (units)	Geometric Least Squares Mean (N* = 34)			90% Confidence Interval	Intra-Subject Variability CV (%)	Power (%)
	Test (T)	Reference (R)	% Ratio (T/R)			
C_{max} (ng/mL)	339.34	351.00	96.68	90.08 – 103.76	17.32	99.95
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	2768.52	2712.74	102.06	96.08 – 108.40	14.76	100.00
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	2996.90	2936.08	102.07	96.81 – 107.62	12.95	100.00

N*=Number of evaluable subject

The table presented above shows that 90% CI for C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ are within the bioequivalence criteria 80.00% – 125.00% for Tenofovir.

Figure 1: Mean plasma concentration (ng/mL) of Dolutegravir vs. Time (hrs.) plot for Test (T) and Reference (R) formulations

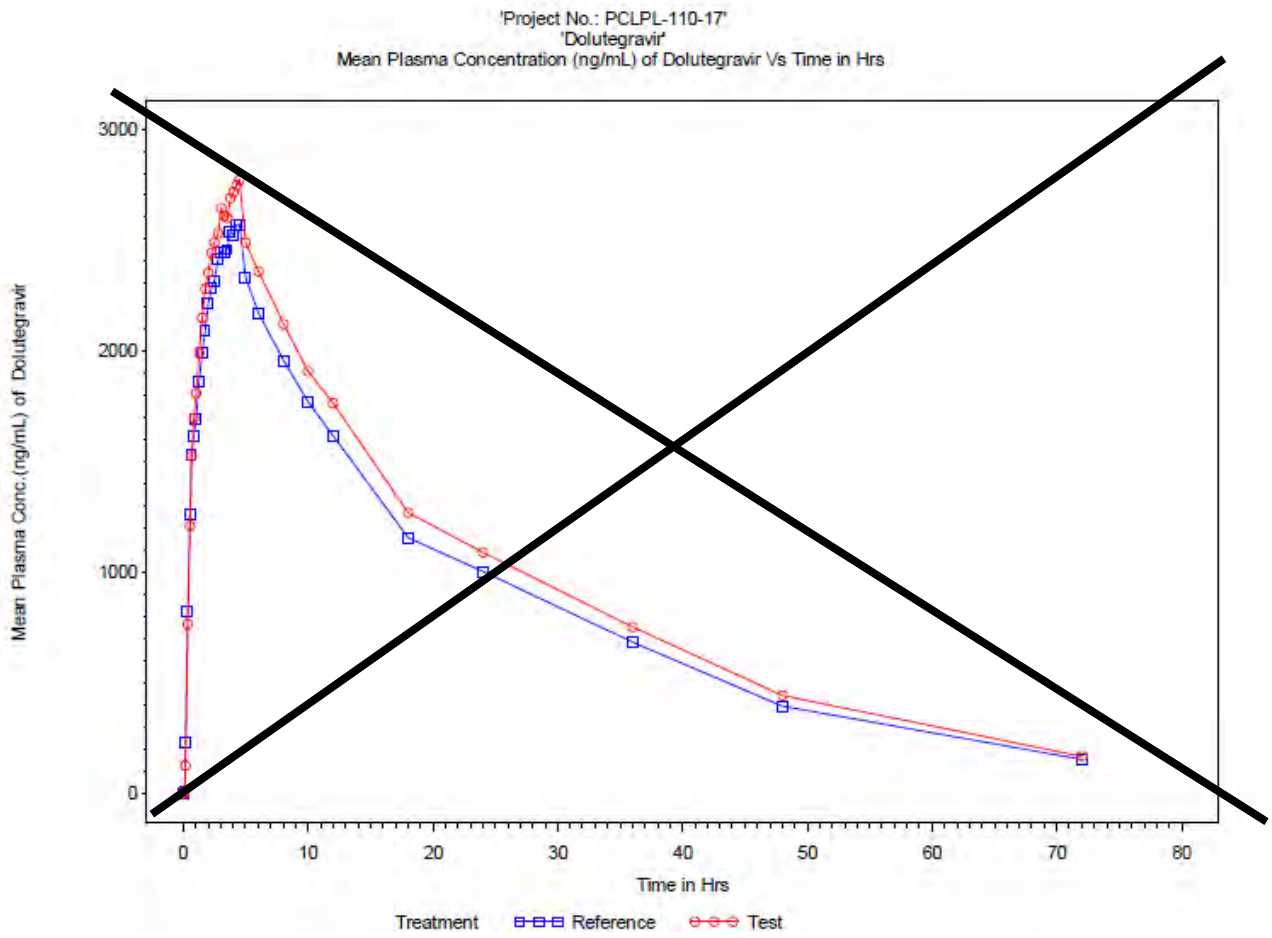


Figure 2: Mean logarithmic concentration of Dolutegravir vs. Time (hrs.) plot for Test (T) and Reference (R) formulations

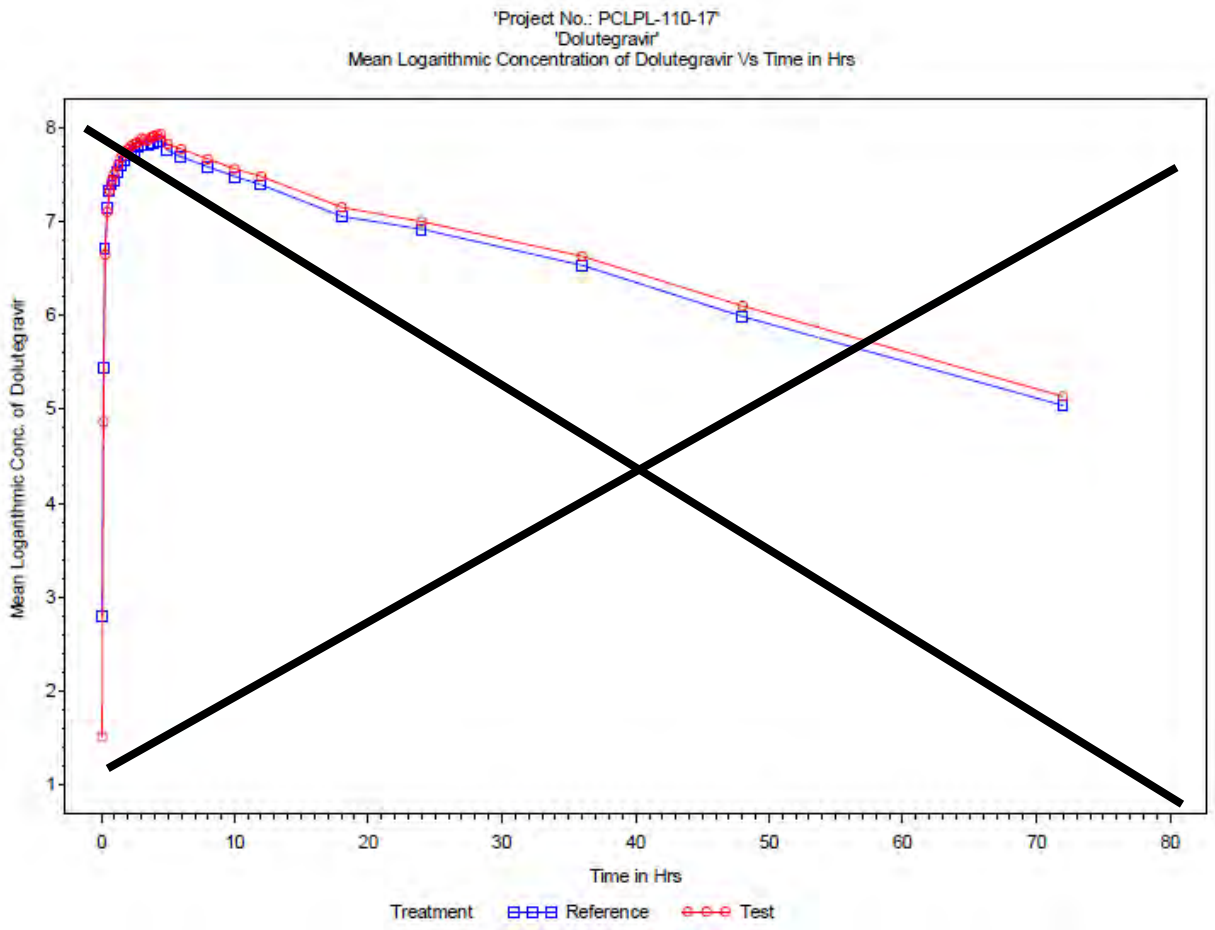


Figure 3 : Mean plasma concentration (ng/mL) of Lamivudine vs. Time (hrs.) plot for Test (T) and Reference (R) formulations

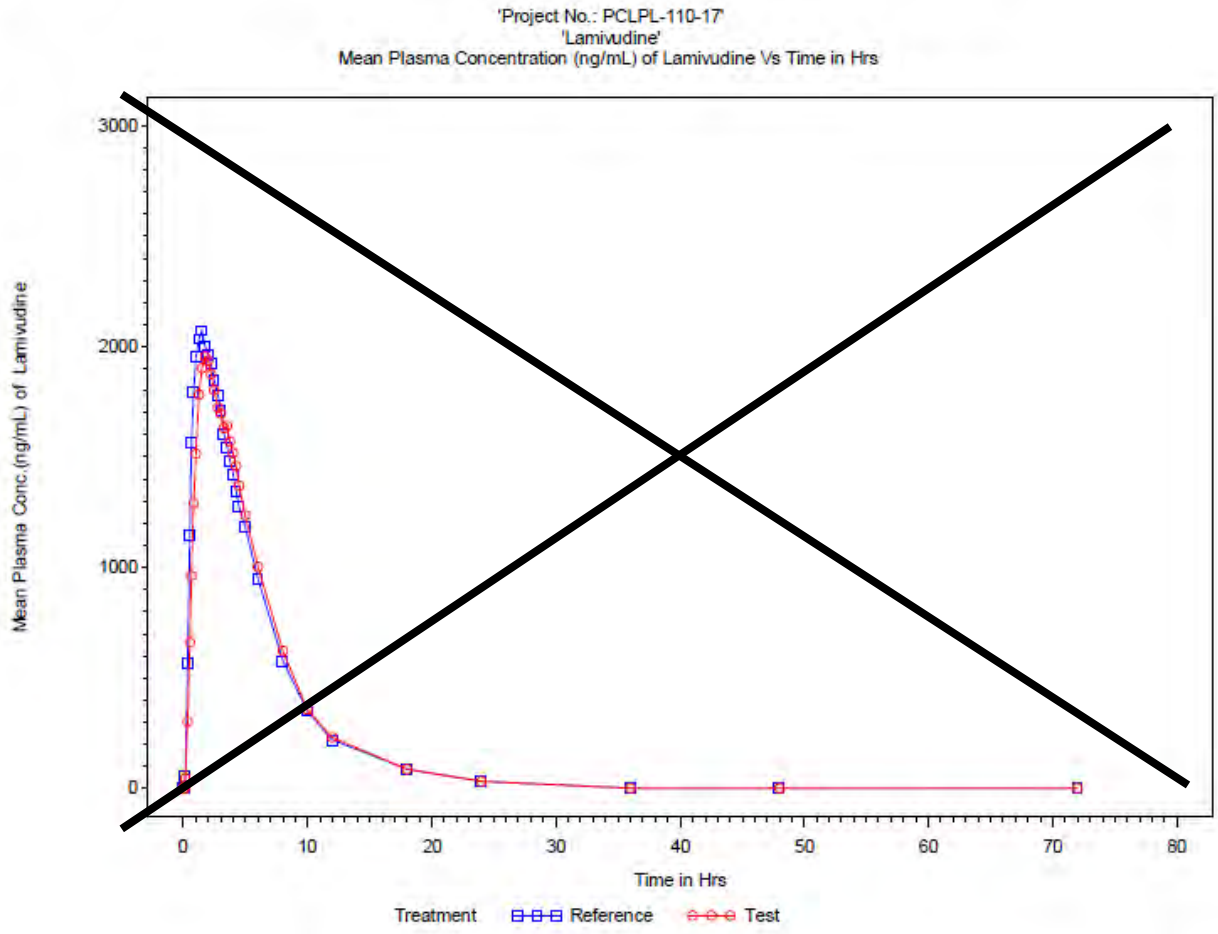


Figure 4: Mean logarithmic concentration of Lamivudine vs. Time (hrs.) plot for Test (T) and Reference (R) formulations

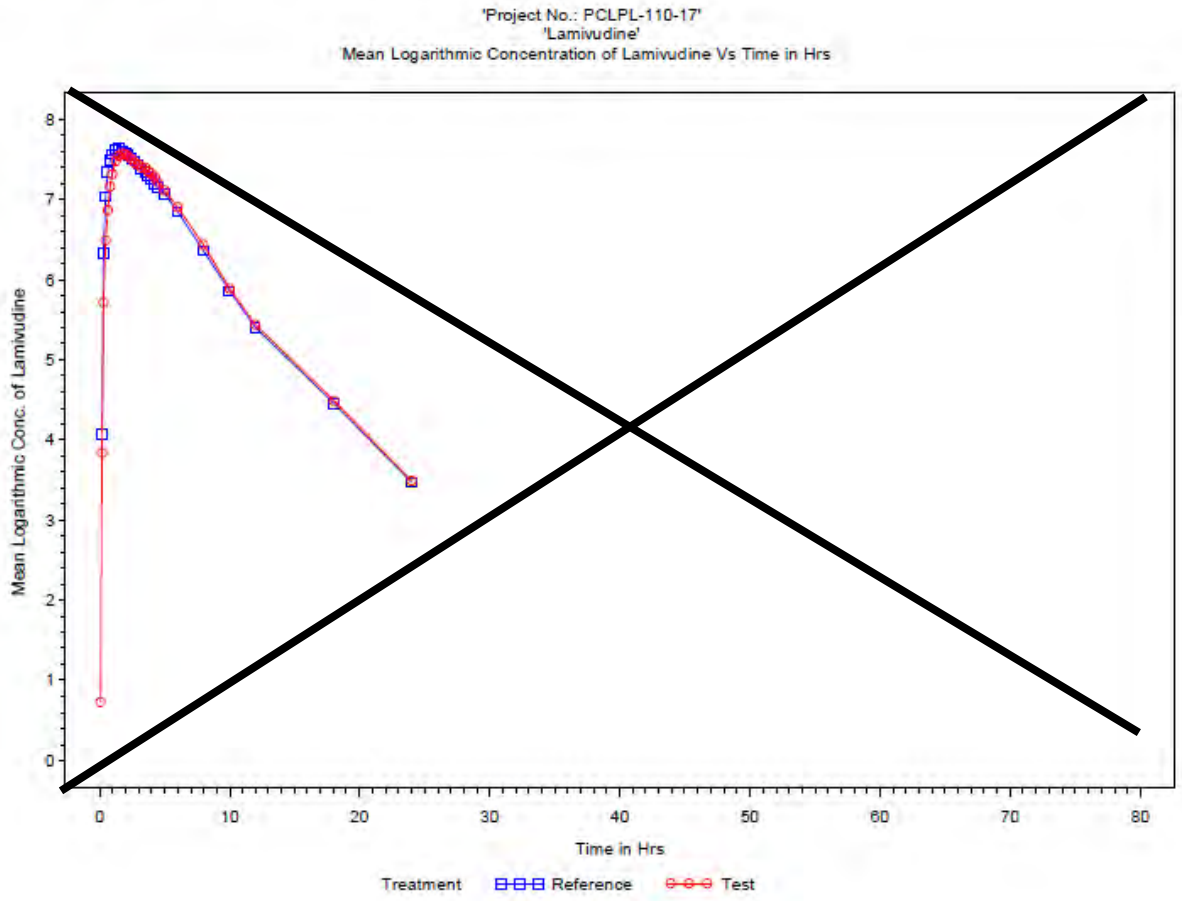


Figure 5: Mean plasma concentration (ng/mL) of Tenofovir vs. Time (hrs.) plot for Test (T) and Reference (R) formulations

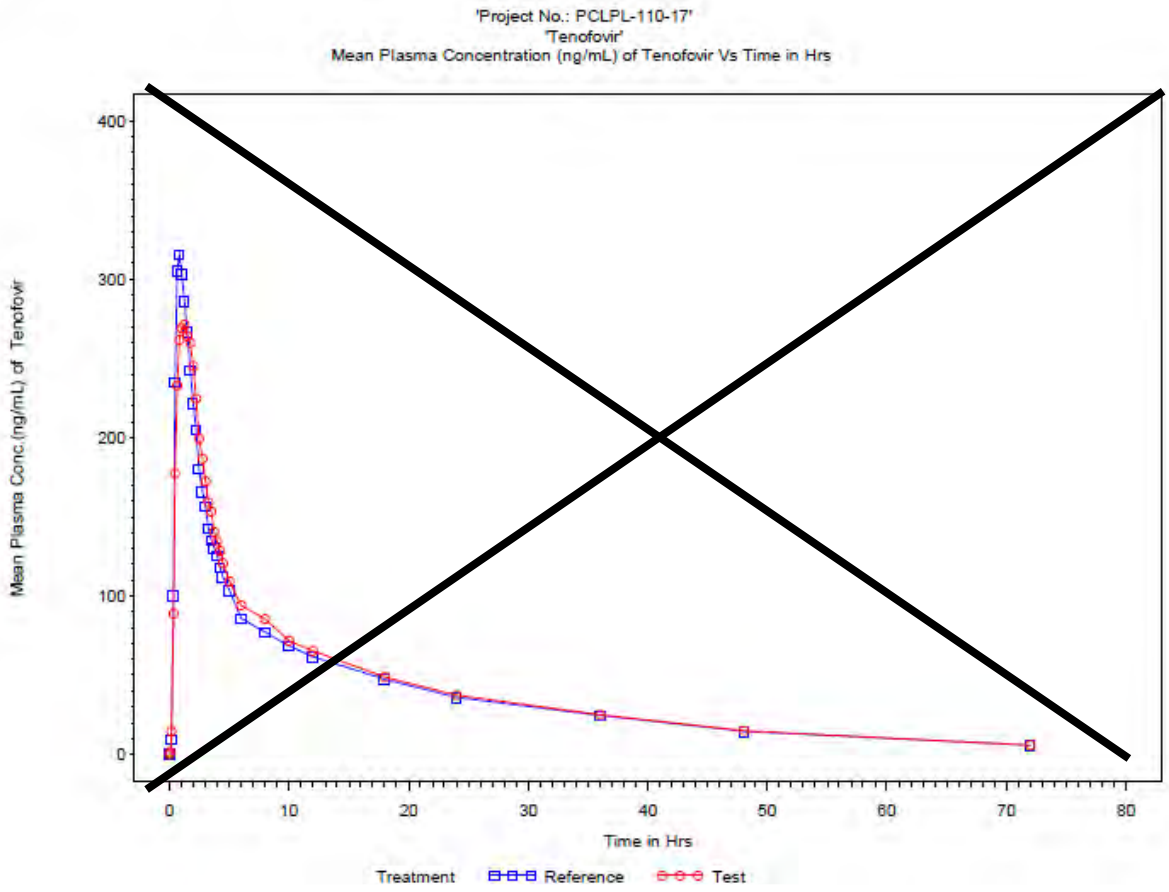
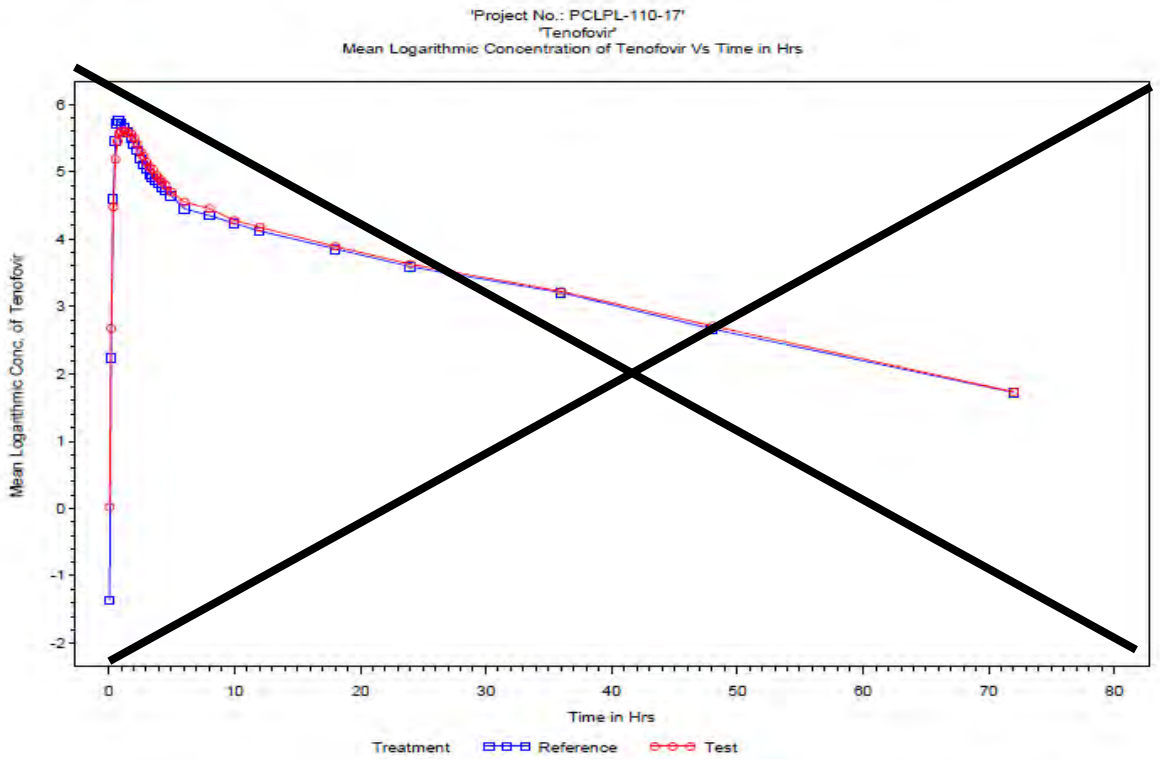


Figure 6: Mean logarithmic concentration of Tenofovir vs. Time (hrs.) plot for Test (T) and Reference (R) formulations



Resultados del estudio de bioequivalencia

El estudio de bioequivalencia Nº BE/20/271) de dosis oral única de comprimidos de una combinación a dosis fija de dolutegravir 50 mg, lamivudina 300 mg y de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg de Emcure Pharmaceuticals Limited y Tivicay (dolutegravir) comprimidos 50 mg de ViiV Healthcare Research Triangle Park, NC 27709, Epivir (lamivudina) comprimidos 300 mg de ViiV Healthcare Research Triangle Park, NC 27709 y Viread (tenofovir disoproxil fumarato) comprimidos 300 mg de Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 en humanos adultos, sanos, en condiciones de ayuno.

El objetivo del estudio fue comparar la biodisponibilidad del comprimido con Dolutegravir/Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 50 mg / 300 mg / 300 mg fabricado por Emcure Pharmaceuticals Ltd., India (fármaco de prueba) con las formulaciones de referencia Tivicay® (ViiV Healthcare Research Triangle Park), Epivir® (ViiV Healthcare Research Triangle Park) y Viread® (Gilead Sciences, Inc.) y para evaluar la bioequivalencia.

La comparación fue realizada en un estudio cruzado, aleatorizado, abierto, de un solo centro en sujetos sanos en ayunas

El estudio se realizó con 48 participantes, se utilizaron los datos generados de un total de 46 sujetos. para análisis se establecieron parámetros para evaluar la farmacocinética y la bioequivalencia. La media aritmética y media geométrica de las variables farmacocinéticas para dolutegravir, lamivudina y tenofovir, así como los resultados estadísticos, se resumen en las siguientes tablas:

Dolutegravir

Pharmacokinetic Parameter	Test formulation (T) arithmetic mean ± SD (geometric mean)	Reference (R) arithmetic mean ± SD (geometric mean)	log-transformed parameters	
			Ratio T/R (%)	Conventional 90% CI (ANOVAlog)
t_{max} (h)	2.77 ± 1.39	3.11 ± 1.19	-	-
C_{max} (ng/mL)	2646 ± 748 (2544)	2467 ± 629 (2382)	106.8	101.6 – 112.3
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	54080 ± 21008 (50408)	51227 ± 15973 (48728)	103.5	97.2 – 110.1
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	56817 ± 22961 --	53692 ± 17326 --	-	-

Lamivudine

Pharmacokinetic Parameter	Test formulation (T) arithmetic mean ± SD (geometric mean)	Reference (R) arithmetic mean ± SD (geometric mean)	log-transformed parameters	
			Ratio T/R (%)	Conventional 90% CI (ANOVAlog)
t_{max} (h)	2.05 ± 0.92	1.82 ± 0.80	-	-
C_{max} (ng/mL)	2386 ± 623 (2309)	2560 ± 587 (2496)	92.5	87.5 – 97.8
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	12702 ± 2524 (12453)	13307 ± 2783 (13018)	95.7	92.0 – 99.5
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	12996 ± 2524 --	13594 ± 2796 --	-	-

Tenofovir

Pharmacokinetic Parameter	Test formulation (T) arithmetic mean ± SD (geometric mean)	Reference (R) arithmetic mean ± SD (geometric mean)	log-transformed parameters	
			Ratio T/R (%)	Conventional 90% CI (ANOVAlog)
t_{max} (h)	1.20 ± 0.66	1.21 ± 0.61	-	-
C_{max} (ng/mL)	369 ± 88 (357)	365 ± 93 (353)	101.2	94.2 – 108.8
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2678 ± 553 (2621)	2724 ± 632 (2653)	98.8	95.4– 102.3
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	2874 ± 600 --	2940 ± 655 --	-	-

Los resultados del estudio muestran que con un intervalo IC de 80-125 % tanto el AUC como el C_{max} de dolutegravir, lamivudina y tenofovir cumplen con los criterios de bioequivalencia y, por lo tanto el producto, es bioequivalente a las formulaciones de referencia Tivicay® (ViiV Healthcare Research Triangle Park), Epivir® (ViiV Healthcare Research Triangle Park) y Viread® (Gilead Sciences, Inc.).

6. DATOS FARMACÉUTICOS
6.1 Lista de excipientes
VIROPIL comprimidos recubiertos ***Según lo aprobado en el registro sanitario***
Excipientes c.s.: ***Según lo aprobado en el registro sanitario***

6.2 Incompatibilidades: No procede.

6.3 Periodo de validez: X meses ***Según lo aprobado en el registro sanitario***

VIROPIL mg comprimidos recubiertos

6.4 Naturaleza y contenido del envase: ***Según lo aprobado en el registro sanitario***

6.5 Precauciones especiales de eliminación: Ninguna especial.

15.0 REFERENCE LIST

1. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205551Orig1s000ClinPharmR.pdf
2. https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/137%20BE%20lamivudine%20tenofovir%20dolutegravir_Nov2016.pdf
3. http://www.rxlist.com/viread-drug.htm
4. http://www.rxlist.com/epivir-drug.htm
5. http://www.rxlist.com/tivicay-drug.htm
6. http://journals.lww.com/jaids/Citation/2014/08010/Bioequivalence_of_a_Dolutegravir,_Abacavir,_and.7.aspx
7. The Gazette of India, Extraordinary; PART II- Section 3 –published by authority - Ministry of Health and Family Welfare (Department of Health) New Delhi on 24th April 2014.
8. ICH Guideline. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A; March 1995.
9. Declaration of Helsinki, Fortaleza, Brazil, 2013. Available from: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/
10. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1). ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. Current Step 4 version dated 10 June 1996
11. ICMR Guidelines 2006 "ETHICAL GUIDELINES FOR BIOMEDICAL RESEARCH ON HUMAN PARTICIPANTS".
12. Schedule Y 2005 "Requirements AND GUIDELINES for permission to IMPORT AND / OR MANUFACTURE of New Drugs FOR SALE OR to UNDERTAKE CLINICAL TRIALS".
13. https://uk.viivexchange.com/media/1924/triumeq-bioequivalence-march-2017.pdf