

**TRI-ZEVUVIR®**  
**EMTRICITABINA 200 mg.**  
**TENOFOVIR ALAFENAMIDA**  
**(COMO MONOFUMARATO) 25 mg.**  
**DOLUTEGRAVIR**  
**(COMO DOLUTEGRAVIR SÓDICO) 50 mg.**  
**Comprimidos Recubiertos**  
**Vía Oral**

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Emtricitabina.....	200,00 mg.
Tenofovir Alafenamida (Como Monofumarato).....	25,00 mg*
Dolutegravir (Como Dolutegravir Sódico).....	50,00 mg**.
Manitol.....	145,40 mg.
Celulosa microcristalina 102.....	134,00 mg.
Povidona PVP K30.....	35,00 mg.
Almidón glicolato sódico.....	15,00 mg.
Almidón de maíz.....	20,00 mg.
Celulosa microcristalina 112.....	122,90 mg.
Croscarmelosa sódica.....	32,00 mg.
Esteril fundido de sodio.....	12,00 mg.
Hipromelosa 2910/5.....	6,50 mg.
Polietilenglicol 8000.....	1,80 mg.
Talco.....	8,00 mg.
Dióxido de titanio.....	0,40 mg.
Lactosa monohidrato micronizada.....	3,22 mg.
Oxido de hierro amarillo.....	0,08 mg.

\*25,00 mg de Tenofovir alafenamida (como monofumarato) equivalente a 31,1 mg de Tenofovir alafenamida monofumarato.  
\*\* 50,00 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir Sódico) equivalente a 52,6 mg de Dolutegravir sódico.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Combinación de fármacos antivirales para el tratamiento de la infección por VIH. Tri-Zevuvir® contiene Emtricitabina, Tenofovir alafenamida monofumarato y Dolutegravir.

Emtricitabina y Tenofovir alafenamida monofumarato pertenecen al grupo de inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos; Dolutegravir pertenece al grupo de los Inhibidores de la integrasa. Código ATC: J05AR

**INDICACIONES**

Tri-Zevuvir® está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción:**

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITANI) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa reversa (TR) del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB. Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un profármaco fosfonoamido de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxil fumarato a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) o las células diana del VIH incluyendo los linfocitos y los macrófagos. Tenofovir intracelular es fosforilado a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TR del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB. Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de ésta y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

**Actividad antiviral in vitro:**

Emtricitabina y Tenofovir alafenamida demostraron actividad antiviral sinérgica en los cultivos celulares. No se observó antagonismo con emtricitabina o tenofovir alafenamida cuando se combinaron con otros fármacos antirretrovirales. La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y a laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CRC9 y en PBMCs. Los valores de la concentración efectiva al 50% (CE<sub>50</sub>) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 1,5 µM).

Las mutaciones K65R y K70E redundan en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina. El VIH-1 resistente a multinucleósidos con una mutación de inserción doble T69S en un con complejo de mutación Q151M incluyendo K65R mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida.

*Resistencia a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa derivada del tratamiento:*

Se ha reportado la sustitución de resistencia a INSTI derivada del tratamiento más frecuente fue la T97A. Otras sustituciones de resistencia a INSTI derivadas frecuentemente incluyeron L74 M, I o V, E138K ó A, G140S, Q148H/R ó K; M154I Y143R ó C/H, S147G, V151A y E157E/Q en cada uno. En los aislamientos con sustituciones de resistencia a INSTI derivadas al momento del fracaso, la mediana del cambio de dolutegravir en veces, desde la referencia fue de 61 veces (rango: 0,75 a 209). También apareció resistencia a uno ó más fármacos de base en el régimen con dolutegravir dos veces al día.

*Resistencia cruzada: Cepas de VIH-1 y VIH-2 mutantes de sitio dirigido resistentes a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa:*

Se evaluó la susceptibilidad de dolutegravir contra virus del VIH-1 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI (con sustituciones únicas y con 2 ó más sustituciones) y virus del VIH-2 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI. Las sustituciones únicas de resistencia a INSTI T66K, I151L y S153Y confirieron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (rango: 2,3 veces a 3,6 veces de la referencia). Las combinaciones de sustituciones múltiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ó K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148H y las sustituciones en E138/G140/Q148 mostraron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (rango: 2,5 veces a 21 veces de la referencia). En las mutantes del VIH-2, las combinaciones de sustituciones A153G/N155H/S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D confirieron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 4 veces y las E92Q/N155H y G140S/Q148R mostraron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 8,5 veces a 17 veces, respectivamente.

*Resistencia cruzada: Cepas de VIH-1 y VIH-2 mutantes de sitio dirigido resistentes a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa:*

Se evaluó la susceptibilidad de dolutegravir contra virus del VIH-1 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI (con sustituciones únicas y con 2 ó más sustituciones) y virus del VIH-2 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI. Las sustituciones únicas de resistencia a INSTI T66K, I151L y S153Y confirieron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (rango: 2,3 veces a 3,6 veces de la referencia). Las combinaciones de sustituciones múltiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ó K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148H y las sustituciones en E138/G140/Q148 mostraron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (rango: 2,5 veces a 21 veces de la referencia). En las mutantes del VIH-2, las combinaciones de sustituciones A153G/N155H/S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D confirieron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 4 veces y las E92Q/N155H y G140S/Q148R mostraron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 8,5 veces a 17 veces, respectivamente.

*Cepas resistentes a inhibidores de la transcriptasa reversa y a inhibidores de proteasas:*

Comparado con la cepa de tipo salvaje, dolutegravir demostró una actividad antiviral equivalente contra 2 clones mutantes del VIH-1 resistentes a NNRTI, 3 resistentes a NRTI y 2 resistentes a PI.

*Efectos en el electrocardiograma:*

De la evidencia obtenida hasta la fecha dolutegravir no prolonga el intervalo QTc en las 24 horas posdosis.

**FARMACOCINÉTICA**

**Absorción**

**Emtricitabina:**

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de emtricitabina a 20 sujetos infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) en estado estacionario de emtricitabina (media ± DE) fueron de 1,8 ± 0,7 µg/ml el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (AUC) fue de 10,0 ± 3,1 µg•h/ml. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la dosis fue igual o mayor que la media del valor C<sub>90</sub> *in vitro* para la actividad anti-VIH-1.

**Dolutegravir:**

Las concentraciones plasmáticas máximas luego de la administración oral de dolutegravir se observaron 2 a 3 horas posdosis. Con la administración una vez al día, el estado de equilibrio farmacocinético se obtiene aproximadamente dentro de los 5 días con índices de acumulación promedio de 1,2 a 1,5 en elAUC, C<sub>max</sub> y C<sub>24h</sub>. Las concentraciones plasmáticas de dolutegravir se incrementaron de manera menor a la proporcional con la dosis por encima de los 50 mg. Dolutegravir es un sustrato de la glucoproteína P *in vitro*. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

**Efectos de los alimentos sobre la absorción oral**

La asociación Emtricitabina/Tenofovir alafenamida/ Dolutegravir no ha sido evaluada en presencia de alimentos.

La exposición sistémica a emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina fue administrada con alimentos. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas. La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, con <1% de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa. La eliminación renal de Dolutegravir intacto fue baja (<1% de la dosis). Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y una depuración aparente (Cl<sub>UF</sub>) de 1,0 l/h.

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistores de 0,21 ± 0,10 µg/ml y de 0,25 ± 0,08 µg•h/ml, respectivamente. Con respecto a las condiciones de ayuno, la administración de tenofovir alafenamida

con una comida de alto contenido graso (~800 kcal, 50% de grasa) dio lugar a una disminución de la C<sub>max</sub> de tenofovir alafenamida (15-37%) y a un aumento del AUC última (17-77%).

Dolutegravir puede tomarse con ó sin los alimentos. Los alimentos aumentaron el grado de absorción y disminuyeron la tasa de absorción de Dolutegravir. Los alimentos con contenido graso bajo, moderado ó alto aumentaron el AUC (0 ↔) de dolutegravir un 33%, 41% y 66%, aumentaron la C<sub>max</sub> 46%, 52% y 67% y prolongaron la T<sub>max</sub> hasta 3, 4 y 5 horas con respecto a las 2 horas en condiciones de ayuno, respectivamente.

**Distribución**

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue < 4% y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 µg/ml. Al la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0. La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas es < 0,7% y fue independiente de la concentración en el rango de 0,01 a 25 µg/ml. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los ensayos clínicos fue de aproximadamente el 80%.

Según los datos *in vivo*, dolutegravir se une ampliamente (≥ 98,9%) a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Basado en un análisis farmacocinético poblacional, se calcula que el volumen de distribución aparente (VdF) luego de la administración de 50 mg una vez al día es de 17,41 l.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): En pacientes sin tratamiento previo tratados con dolutegravir 50 mg al día más abacavir/lamivudina, la mediana de la concentración de dolutegravir en el LCR fue de 13,2 mg/ml (rango: 3,74 ng / ml a 18,3 ng/ml) 2 a 6 horas posdosis luego de 16 semanas de tratamiento. No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

**Metabolismo**

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. Tras la administración de [<sup>14</sup>C]-emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (aproximadamente el 86%) y las heces (aproximadamente el 14%). El 13% de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparantes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tóxico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucuronido (~ el 4% de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los ensayos *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las CMSP (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los ensayos clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat) dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las CMSPs y menos del 90% de la concentración de tenofovir en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat).

*In vitro*, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el concoiductor moderado de CYP3A efavirenz, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radiactividad [<sup>14</sup>C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el periodo restante.

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través del UGT1A1 con cierta contribución del CYP3A. Luego de una dosis oral única de [<sup>14</sup>C] dolutegravir, el 53% de la dosis oral total se excreta intacta en las heces. El 31% de la dosis oral total se excreta en la orina representado por un éter de glucuronóido de dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por la oxidación en el carbono benélico (3,0% de la dosis total) y su producto hidrolítico de N-dealquilación (3,6% de la dosis total).

**Eliminación**

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86%) y en las heces (aproximadamente 14%). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas. La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, con <1% de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa. La eliminación renal de Dolutegravir intacto fue baja (<1% de la dosis). Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y una depuración aparente (Cl<sub>UF</sub>) de 1,0 l/h.

**Poblaciones especiales**

*Edad avanzada, sexo y raza:*

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la edad, el sexo o la raza para emtricitabina, tenofovir alafenamida o dolutegravir.

*Población pediátrica:*

No se han realizado estudios sobre población pediátrica con los comprimidos de dosis fija combinada que contienen emtricitabina, tenofovir alafenamida y dolutegravir.

*Insuficiencia renal:*

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los individuos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado > 15 pero < 30 ml/min) en los ensayos de tenofovir alafenamida. No existen datos farmacocinéticos sobre tenofovir alafenamida en pacientes con un ClCr estimado < 15 ml/min. La exposición sistémica media emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) que en sujetos con función renal normal (11,8 µg•h/ml). La depuración renal es una vía menor de eliminación de dolutegravir. En un estudio que comparó pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 ml/min) con controles sanos equivalentes, el AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>24h</sub> de dolutegravir disminuyeron un 40%, 23% y 43%, respectivamente, en comparación con los de los pacientes sanos equivalentes. Se desconoce la causa de esta disminución. El análisis farmacocinético poblacional usando los datos de dos estudios clínicos indicó que la insuficiencia renal leve a moderada no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis en pacientes sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin experiencia a INSTI con insuficiencia renal leve, moderada ó severa ni en los pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI con insuficiencia renal leve a moderada. Se requiere precaución para los pacientes con experiencia previa a INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI con insuficiencia renal leve a moderada. No se estudió dolutegravir en pacientes sometidos a diálisis.

*Insuficiencia hepática:* No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado en insuficiencia hepática severa. No se observó ninguna diferencia farmacocinética clínicamente importante entre pacientes con insuficiencia hepática moderada y pacientes equivalentes sanos con el uso de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Puntaje de Child-Pugh A ó B). No se estudió el efecto de la insuficiencia hepática severa (Puntaje de Child-Pugh C) sobre la farmacocinética de dolutegravir. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa.

*Insuficiencia hepática:*

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.

No se observaron cambios de interés clínico en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son más bajas que las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se corrigen por la unión a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida unido a proteínas (libre) son similares en pacientes con insuficiencia hepática grave y en sujetos con función hepática normal.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a dolutegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con dofetilida. La administración concomitante de dolutegravir con dofetilida está contraindicada debido a la posibilidad de concentraciones plasmáticas elevadas de dofetilida y al riesgo de eventos serios y/o potencialmente fatales.

**Emtricitabina/Tenofovir alafenamida**

Deberán hacer un control de hepatitis B, todos los pacientes antes o al inicio del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida. No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC). Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB), pero su eficacia clínica contra este virus se está investigando y no está aun plenamente establecida. La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis (p. ej., descompensación hepática). En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Si corresponde puede estar justificado el tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en individuos con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación posterior al tratamiento de la hepatitis puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática. A los individuos no infectados con VHB se les debe ofrecer la vacunación.

*Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés:*

La decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+22 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. La media en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta.

**Reacciones de hipersensibilidad:**

Pacientes que recibieron Dolutegravir han informado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y en ocasiones disfunción orgánica, incluyendo daño hepático. Los eventos se informaron en al menos el 1% de los pacientes que recibieron dolutegravir en estudios clínicos de Fase 3. Si aparecen signos ó síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no estando limitado entre otros, erupción cutánea severa o erupción cutánea acompañada de una elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular articular, ampollas ó descamación cutánea, ampollas ó lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, angioedema, suspender dolutegravir y otros agentes sospechosos de inmediato. Debe monitorearse el estado clínico a partir.

Si el paciente omite una dosis de Tri-Zevuvir® en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Tri-Zevuvir® lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Tri-Zevuvir® por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración. Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Tri-Zevuvir®, debe tomar otro comprimido.

**Síndrome de Reconstitución Inmune:**

*Pacientes de edad avanzada:*

Se ha notificado síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con terapia antirretroviral combinada, incluida emtricitabina. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, el VIH-1 los pacientes infectados cuyo sistema inmunitario responde pueden desarrollar una inflamación de respuesta a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como *Mycobacteriumavium*, *citomegalovirus*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, poliomiositis, Guillain-Barré y hepatitis autoinmune) también se han informado; sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Dolutegravir**

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*.

Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C.

Se debe prestar 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.

**Infecciones oportunistas:**

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

**Exacerbación aguda grave de hepatitis B en personas con infección con VHB:**

**Emtricitabina/Tenofovir alafenamida**

Deberán hacer un control de hepatitis B, todos los pacientes antes o al inicio del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC). Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB), pero su eficacia clínica contra este virus se está investigando y no está aun plenamente establecida.

La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis (p. ej., descompensación hepática). En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Si corresponde puede estar justificado el tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en individuos con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación posterior al tratamiento de la hepatitis puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática. A los individuos no infectados con VHB se les debe ofrecer la vacunación.

*Hepatotoxicidad:*

**Emtricitabina/Tenofovir alafenamida**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

**Dolutegravir**

Se informaron eventos adversos hepáticos en pacientes que recibieron un régimen que contenía dolutegravir. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasas con el uso de dolutegravir. Se han notificado casos de toxicidad hepática, incluso valores séricos hepáticos elevados, hepatitis e insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben dolutegravir sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificados.

Se ha informado lesión hepática inducida por fármacos (abacavir, dolutegravir y lamivudina) que condujeron a un trasplante de hígado. Se recomienda monitorear la hepatotoxicidad.

**Peso y par**

conducir a cambios en la absorción de TAF. Los medicamentos que inducen la actividad de la gp-P se espera que disminuyan la absorción de TAF, lo que resulta en una disminución de la concentración de TAF en el plasma, que puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida y al desarrollo de resistencia. La coadministración de emtricitabina/ tenofovir alafenamida con otros medicamentos que inhiben la P-gp y la BCRP pueden aumentar la absorción y la concentración de TAF en el plasma. TAF no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT1A1. TAF es un inhibidor débil de CYP3A *in vitro*. TAF no es un inhibidor o inductor de CYP3A *in vivo*.

**Dolutegravir**
Dolutegravir es metabolizado por UGT1A1 con cierta contribución del CYP3A. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, BCRP y P-gp *in vitro*. Los fármacos que inducen aquellas enzimas y transportadores pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir. La administración concomitante de dolutegravir y otros fármacos que Inhiben estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir. Etravirina disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero el efecto de etravirina se mitigó con la administración concomitante de lopinavir/ritonavir ó darunavir/ritonavir y se espera que se mitigue con atazanavir/ritonavir.

*In vitro* Dolutegravir no fue sustrato de OATP1B1 ó OAT1B3.

**Otras interacciones**

*Efecto de emtricitabina, Tenofovir alafenamida y dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes:*

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir y/o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales anti-VIH1		
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Etravirina <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	No se recomienda el uso de Dolutegravir con etravirina sin administrar en forma concomitante atazanavir/ritonavir ó darunavir/ritonavir ó lopinavir/ritonavir.
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Efavirenz <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	Ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo ó en pacientes con tratamiento previo sin INSTI. <p>En los pacientes tratados con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI, deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos<sup>a</sup>.</p>
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Nevirapina	↓ Dolutegravir	Evitar la administración concomitante de nevirapina porque no existen datos suficientes como para hacer recomendaciones de dosificación.
Inhibidor de proteasa: Fosamprenavir/ritonavir <sup>a</sup> Tipranavir <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	En pacientes sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin INSTI se recomienda ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día. <p>En pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos<sup>a</sup>.</p>
Otros agentes		
Dofetilida	↑ Dofetilida	Está contraindicado la coadministración de dolutegravir con dofetilida.
Carbamacepina	↓ Dolutegravir	Ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo ó en pacientes con tratamiento previo sin experiencia con INSTI. Usar un tratamiento alternativo que no incluya Carbamacepina cuando sea posible en pacientes con experiencia con INSTI ó con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI <sup>a</sup> .
Oxcarbacepina Fenofibrina Fenobarbital Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ Dolutegravir	Evitar la administración concomitante con dolutegravir porque no existen datos suficientes como para hacer recomendaciones.
Medicaciones que contienen cationes polivalentes (por ej. Mg, o Al) Antidiacéticos <sup>a</sup> ó laxantes que contienen cationes Sulfacilato Medicamentos amortiguados	↓ Dolutegravir	Administrar Dolutegravir 2 horas antes ó 6 horas después de tomar medicamentos que contienen cationes polivalentes
Suplementos orales de calcio ó hierro, incluyendo multivitamínicos que contengan calcio ó hierro <sup>a</sup>	↓ Dolutegravir	Administrar Dolutegravir 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos que contengan calcio ó hierro. Alternativamente se puede administrar Dolutegravir con suplementos de hierro ó calcio junto con alimentos.
Dalfampridina	↑ Dalfampridina	Los niveles elevados de dalfampridina aumentan el riesgo de convulsiones. Se deben considerar los posibles beneficios de tomar dalfampridina junto con dolutegravir frente al riesgo de convulsiones en estos pacientes.
Metformina	↑ Metformina	Consulte la información de prescripción de metformina para evaluar el riesgo/beneficio del uso concomitante de dolutegravir con metformina.
Productos herbales: Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ Tenofovir alafenamida	En pacientes sin tratamiento previo ó experimentados con tratamiento previo sin experiencia a INSTI se recomienda ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Si es posible, en pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó sospecha clínica de resistencia a INSTI deben usarse otras alternativas a la rifampicina <sup>a</sup> .

**Dolutegravir**

Dolutegravir inhibió *in vitro* al transportador renal de cationes orgánicos, OCT2 (Cl<sub>50</sub> = 1,93µM) y el transportador de extrusión de múltiples drogas y toxinas (MATE 1 por sus siglas en inglés) (Cl<sub>50</sub> = 6,34 µM). *In vivo*, dolutegravir inhibe la secreción tubular de creatinina por inhibición del OCT2 y potencialmente MATE1. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las drogas eliminadas por OCT2 ó MATE1, dofetilida, dalfampridina y metformina. *In vitro* dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales, el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (Cl<sub>50</sub> = 2,12 µM) y OAT3 (Cl<sub>50</sub> = 1,97µM). Sin embargo, *in vivo*, Dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de tenofovir o para-aminohfurato, sustratos de OAT1 y OAT3. *In vitro*, dolutegravir no inhibió (Cl<sub>50</sub> > 50 µM) los siguientes: CYP 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1, UGTB7, glucoproteína P (P-gp), proteína de resistencia al cáncer mamario (BCRP), bomba exportadora de sales biliares (BSEP) polipeptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1 y proteína de resistencia multimedicamentosa (MRP)2 ó MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 ni al CYP3A4. Basado en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas ó transportadores.

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Agentes antivirales: Inhibidores de proteasa (PI)		
Tipranavir/ritonavir	↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda el uso de emtricitabina/ tenofovir alafenamida con tipranavir/ritonavir.
Otros agentes		
Anticonvulsivantes: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	↓ Tenofovir alafenamida	Considere un anticonvulsivo alternativo.
Antimicrobianales: Rifabutina Rifampina Rifapentina	↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda el uso de emtricitabina/ tenofovir alafenamida con rifabutina, rifampina ó rifapentina.
Productos herbales: Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda el uso de emtricitabina/ tenofovir alafenamida con Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ).

**Dolutegravir**

La Tabla 2 proporciona las recomendaciones clínicas resultantes de las interacciones medicamentosas con dolutegravir. Estas recomendaciones se basan en los estudios de interacción medicamentosa ó bien en las interacciones anticipa-

<sup>a</sup> Ver el grado de interacción en Propiedades Farmacocinéticas.

<sup>a</sup> Las menores exposiciones a dolutegravir observadas en pacientes tratados previamente con INSTI (con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI) ó sospecha clínica de resistencia a INSTI al administrarlo conjuntamente con ciertos inductores puede causar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a Dolutegravir u otros agentes antiretrovirales administrados concomitantemente.

*Medicamento sin interacciones clínicamente significativas con Emtricitabina/tenofovir alafenamida y dolutegravir.*

**Emtricitabina/tenofovir alafenamida**

Basado en estudios de interacción de medicamentos realizados con emtricitavina/tenofovir alafenamida, no se han observado ó esperado interacciones farmacológicas clínicamente significativas cuando emtricitavina/tenofovir alafenamida se combina con los siguientes agentes antiretrovirales: atazanavir con ritonavir ó cobicistat, darunavir con ritonavir ó cobicistat, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapina, raltegravir, rilpivirina y sofosbuvir. No se han observado ó no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas cuando emtricitavina/tenofovir alafenamida se combina con los siguientes medicamentos: buprenorfina, itraconazol, ketoconazol, lorazepam, metadona, midazolam, naloxona, nortuprenorfina, norgestimato/etinilo estradiol y sertralina.

**Dolutegravir**

Según los resultados de los ensayos de interacción farmacológica, los siguientes medicamentos se pueden coadministrar con dolutegravir sin ajustar la dosis: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, dactlasvir, elbasvir/grazoprevir, metadona, midazolam, omeprazol, anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol, prednisona, rifabutina, rilpivirina, sofosbuvir/velpatasvir y tenofovir.

*Drogas que afectan la función renal:*

**Emtricitabina/tenofovir alafenamida**

Dado que la emtricitabina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de emtricitabina/tenofovir alafenamida con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y otros medicamentos eliminados y esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular incluyen, pero no se limitan a, ácido-vir, didovifur, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicósidos (p. ej., gentamicina) y anti-inflamatorios no esteroideos en dosis altas o múltiples.

**Embarazo:**

**Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida**

No hay ensayos adecuados y bien controlados de emtricitabina/tenofovir alafenamida o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazadas) relativos al uso de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Mujeres adolescentes y adultas en edad fértil se deben realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.

**Dolutegravir**

Los datos de un estudio clínico de resultados de nacimientos en curso han identificado un mayor riesgo de defectos del tubo neural cuando se administra dolutegravir en el momento de la concepción. Como los defectos relacionados con el cierre del tubo neural ocurren desde la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación, los embriones expuestos a dolutegravir desde el momento de la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación están en riesgo potencial. Advierta a las adolescentes y adultas en edad fértil, incluidas aquellas que intentan quedar embarazadas activamente, sobre el riesgo potencial de defectos del tubo neural con el uso de dolutegravir. Evalúe los riesgos y beneficios de dolutegravir y discuta con la paciente para determinar si se debe considerar un tratamiento alternativo desde el momento de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo o si el embarazo se confirma en el primer trimestre. Una evaluación de riesgo-beneficio debe considerar factores como la viabilidad de cambiar a otro régimen antiretroviral, la tolerabilidad, la capacidad para mantener la supresión viral y el riesgo de transmisión del VIH-1 al lactante frente al riesgo de defectos del tubo neural asociados con la exposición intrauterina a dolutegravir durante períodos críticos del desarrollo fetal. No hay datos suficientes en humanos sobre el uso de dolutegravir durante el embarazo para evaluar definitivamente un riesgo asociado con el fármaco de anomalías congénitas y abortos espontáneos. Se desconoce el riesgo de antecedentes de defectos congénitos importantes para la población indicada. Mujeres adolescentes y adultas en edad fértil se deben realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

**Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida**

No hay datos de fertilidad relativos al uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

**Dolutegravir**

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratones y ratas con dolutegravir. Se administraron dosis de hasta 500 mg/kg en ratones y de hasta 50 mg/kg en ratas. En ratones, no se observaron aumentos significativos de la incidencia de neoplasias relacionadas al fármaco con las dosis máximas evaluadas, que produjeron exposiciones de AUC de dolutegravir aproximadamente 14 veces superiores a las de los seres humanos con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día. En ratas, no se observaron aumentos de la incidencia de neoplasias relacionadas al fármaco con la dosis máxima evaluada, que produjo exposiciones de AUC de dolutegravir 10 veces y 15 veces superiores en machos y hembras a las de los seres humanos con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día, respectivamente.

Dolutegravir no fue genotóxico en el ensayo de mutación bacteriana reversa, en el ensayo de linfoma de ratón ni en el ensayo de micronúcleos de roedores *in vivo*. En un estudio llevado a cabo en ratas, no hubo efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad con dolutegravir hasta los 1.000 mg/kg/día. Esta dosis se asocia con una exposición que es aproximadamente 24 veces mayor que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día.

**Datos en animales:**

**Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida**

Los estudios no clínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la DMO en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros a exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad. Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxil fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxil fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

**Dolutegravir**

Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 27 veces la dosis en seres humanos de 50 mg dos veces al día y no revelaron ninguna evidencia de alteraciones en la fertilidad ó daño fetal producido por dolutegravir.

La administración oral de dolutegravir en ratas preñadas con dosis de hasta 1.000 mg/kg por día, aproximadamente 27 veces la exposición clínica en seres humanos de 50 mg dos veces al día basado en el AUC, desde el día 6 al 17 de gestación no produjo toxicidad materna, toxicidad del desarrollo ni teratogénicidad. La administración oral de dolutegravir a conejas preñadas en dosis de hasta 1.000 mg/kg por día, aproximadamente 0,4 veces la exposición clínica en seres humanos de 50 mg dos veces al día basado en el AUC, desde el día 6 al 18 de gestación no produjo toxicidad del desarrollo ni teratogénicidad. En conejas, con dosis de 1.000 mg/kg se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos, catarisis/diuresis escasa/nula, supresión del aumento de peso).

*Mujeres y hombres en edad reproductiva:*

**Dolutegravir**

**Test de embarazo:** Se debe realizar test en adolescentes y adultos en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.

**Anticoncepción:** Los adolescentes y adultos con edad reproductiva deben evitar utilizar dolutegravir al momento de la concepción ó a largo del primer trimestre de embarazo debido al riesgo potencial de defectos en el tubo neural.

Es importante advertir a los adolescentes y adultos en edad reproductiva que toman dolutegravir que deben usar en forma habitual un método anticonceptivo efectivo.

**Embarazo:**

**Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida**

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos

de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto ó desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo ó desarrollo fetal.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**Dolutegravir**

Como los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en seres humanos y en los estudios en animales se ha demostrado que dolutegravir atraviesa la placenta, el uso de dolutegravir debe evitarse al momento de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo. Si planea estar embarazada o si el embarazo se confirma dentro del primer trimestre mientras toma dolutegravir, es posible cambiar a un régimen alternativo.

**Lactancia:**

**Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida**

Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche. No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por lo tanto, emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al niño, se recomienda que las mujeres que se presenten infección por VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.

**Dolutegravir**

Se recomienda que las madres con Infección por VIH1 no amamanten a sus lactantes para evitar el riesgo de transmisión postnatal de la infección por el VIH-1. Los estudios en ratas lactantes y sus progenes indican la presencia de dolutegravir en la leche de las ratas. Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de transmisión del VIH y a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes que son amamantados, debe instruirse a las madres de no amamantar si están recibiendo dolutegravir.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida**

*Las siguientes reacciones adversas medicamentosas se detallan en la sección de Advertencias del prospecto:*

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Insuficiencia renal.
- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis.

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los ensayos de fase 2 y 3 en los que pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida. En los ensayos clínicos con pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAf), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11%), y cefalea (6%).

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

**Tabla 3 Reacciones adversas<sup>a</sup>**

Frecuencia	Reacción adversa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes:	anemia <sup>b</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	sueños anormales
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema <sup>b</sup> , prurito, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes:	artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes:	fatiga

<sup>a</sup> Excluyendo el angioedema y la anemia todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de ensayos clínicos de productos que contenían emtricitabina/tenofovir alafenamida. Las frecuencias se obtuvieron a partir de ensayos clínicos de fase 3 con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamde en pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 48 semanas de tratamiento.

<sup>b</sup> Esta reacción adversa no se observó en los ensayos clínicos de productos que contenían emtricitabina/tenofovir alafenamida, pero fue identificada a partir de ensayos clínicos ó de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antiretrovirales.

<sup>c</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina, pero no se observó en los ensayos clínicos aleatorizados controlados, en adultos. La categoría de frecuencia de poca frecuentes se asintió a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos ensayos clínicos.

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

**- Síndrome de reconstitución inmunitaria:**

Al inicio de la TARc, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes ó asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

**- Osteonecrosis:** Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH ó exposición prolongada a la TARc. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

**- Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos:** Se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato en la semana 144 (p < 0,001 para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamida y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF (p<0,006 para la difere-ncia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antiretroviral, se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo emtricitabina/tenofovir alafenamida comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (p≤0,009 para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antiretroviral, se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

**- Parámetros metabólicos:** El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antiretroviral.

**- Pacientes con insuficiencia renal:** La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un ensayo clínico abierto en el que pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento, o bien eran pacientes suprimidos virológicamente, con insuficiencia renal leve ó moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGC]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve ó moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal

**- Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB:** La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida) fue evaluada en pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un ensayo clínico abierto hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antiretroviral (que incluía tenofovir disoproxil fumarato) a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida. Según estos datos limitados, el perfil de se-

guridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes monoinfectados por el VIH-1.

**Experiencia post-comercialización:**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de productos que contienen tenofovir alafenamida. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia ó establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Angioedema, urticaria y exantema.

**Trastornos renales y urinarios:**

Insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal y síndrome de Fanconi.

**Dolutegravir**

*Las siguientes reacciones adversas medicamentosas se detallan en la sección de Advertencias del prospecto:*

- Reacción de hipersensibilidad.
- Hepatotoxicidad.
- Infecciones oportunistas.
- Osteonecrosis.
- Efectos sobre los parámetros bioquímicos hepáticos séricos en pacientes con co-infección por hepatitis B ó C.
- Peso y parámetros metabólicos.
- Síndrome de reconstitución inmune.

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variables, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las frecuencias en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las frecuencias observadas en la práctica.

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir: las reacciones adversas se incluyen de acuerdo el 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