

# ZEVUVIR

## DOLUTEGRAVIR 50 mg

### Comprimidos recubiertos

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

#### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir (como Dolutegravir sódico):..... 50,00 mg  
Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina (Tipo 102), Povidona PVP K30, Almidón glicolato de sodio, Estearil fumarato de sodio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato micro-nizada, Óxido de hierro amarillo (CIN° 77492)..... c.s.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral  
Código ATC: J05AX12

#### INDICACIONES

Dolutegravir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

#### Limitaciones de uso:

- El uso de Dolutegravir en pacientes con experiencia de tratamiento con inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) debe estar guiado por el número y tipo de sustituciones INSTI de base. La eficacia de Dolutegravir 50 mg dos veces al día está reducida en pacientes con una sustitución de resistencia en Q148 más 2 o más sustituciones adicionales de resistencia a INSTI, incluyendo T66A, L741/M, E138A/D/K/T, G140/S/A/C, Y143R/C/H, E157Q, G163S/E/K/Q ó G193E/R

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

##### Mecanismo de acción

Dolutegravir es un agente antiviral contra el VIH. 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.

#### FARMACODINAMIA

##### Efectos farmacodinámicos

##### Actividad antiviral en cultivo celular

Dolutegravir demostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje con valores medios de CE<sub>50</sub> de 0,5 nM (0,21 ng/ml) a 2,1 nM (0,85 ng/ml) en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y en células MT-4. En un ensayo de susceptibilidad de la integrasa viral usando la región que codifica la integrasa a partir de aislamientos clínicos, dolutegravir demostró actividad antiviral contra 13 aislamientos clínicamente diversos de subtipos B con una CE<sub>50</sub> media de 0,52 nM. Dolutegravir demostró actividad antiviral en cultivos celulares contra un panel de aislamientos clínicos de VIH-1 (3 en cada grupo de subtipos M: A, B, C, D, E, F y G y 3 en el grupo O) con valores de CE<sub>50</sub> entre 0,02 nM y 2,14 nM para el VIH-1. Los valores de CE<sub>50</sub> de dolutegravir contra 3 aislamientos clínicos de VIH-2 en ensayos con PBMC variaron entre 0,09 nM y 0,61 nM.

##### Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagonista al combinarse con el INSTI raltegravir; los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI) efavirenz o nevirapina; los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI) abacavir ó estavudina; los inhibidores de proteasa (PI) lopinavir o lopinavir; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc o el inhibidor de fusión enfuvirtida. La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagonista al combinarse con el inhibidor de la transcriptasa reversa del VHB adefovir ó con el antiviral ribavirina.

#### Resistencia

##### Resistencia in vitro

Cultivos celulares: Se seleccionaron virus resistentes a dolutegravir en cultivos celulares de diferentes cepas y subtipos de VIH-1 de tipo salvaje. En diferentes pasajes surgieron sustituciones aminoacídicas E92Q, G118R, S153F ó Y, G193E y R263K, que confirieron una menor susceptibilidad de hasta 4 veces a dolutegravir. El pasaje de virus mutantes que contenían sustituciones en Q148R ó Q148H seleccionó sustituciones adicionales de la integrasa, confiriendo una menor susceptibilidad a dolutegravir (incremento de 13 a 46 veces). Las sustituciones adicionales de la integrasa incluyeron a T97A, E13BK, G140S y M154I. Se seleccionó el pasaje de virus mutantes que contenían G140S y Q148H para L74M, E92Q y N155H.

##### Efectos en el electrocardiograma

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

#### FARMACOCINÉTICA

##### Absorción

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 el AUC, 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

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

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 (Vd/F) luego de la administración de 50 mg una vez al día es de 17,4 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 ng/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.

Fumarato ferroso 324 mg, administración simultánea (en ayuno)	Dosis única de 50 mg	0,43 (0,35 a 0,52)	0,46 (0,38 a 0,56)	0,44 (0,36 a 0,54)
Fumarato ferroso 324 mg, administración simultánea (con alimentos)	Dosis única de 50 mg	1,03 (0,84 a 1,26)	0,98 (0,81 a 1,20)	1,00 (0,81 a 1,23)
Fumarato ferroso 324 mg, dos horas después de dolutegravir	Dosis única de 50 mg	0,99 (0,81 a 1,21)	0,95 (0,77 a 1,15)	0,92 (0,74 a 1,13)
Multivitámico administración simultánea	Dosis única de 50 mg	0,65 (0,54 a 0,77)	0,67 (0,55 a 0,81)	0,68 (0,56 a 0,82)
Omeprazol	Dosis única de 50 mg	0,92 (0,75 a 1,11)	0,97 (0,78 a 1,20)	0,95 (0,75 a 1,21)
40 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,08 a 1,28)
60 mg una vez al día con reducción progresiva	50 mg dos veces al día	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Rifampicina <sup>†</sup>	50 mg dos veces al día	1,18 (1,03 a 1,37)	1,33 (1,15 a 1,53)	1,22 (1,01 a 1,48)
600 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)
300 mg una vez al día				

<sup>†</sup> La comparación es de rifampicina ingerida con dolutegravir 50 mg dos veces al día comparado con dolutegravir 50 mg dos veces al día.

<sup>‡</sup> La comparación es de rifampicina ingerida con dolutegravir 50 mg dos veces al día comparado con dolutegravir 50 mg una vez al día.

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### Niños

La farmacocinética de dolutegravir en niños infectados por el VIH-1 de 12 a menos de 18 años de edad fue similar a la observada en adultos infectados por el VIH-1 que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir. Media geométrica (%CV)

Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de dolutegravir	Cálculos de los parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir. Media geométrica (%CV)		
		C <sub>max</sub> (mcg/h/ml)	AUC <sub>0-24h</sub> (mcg.h/ml)	C <sub>24h</sub> (mcg/h/ml)
12 a < 18 años y ≥ 40 Kg*	50 mg una vez al día	3,49	46	0,90

#### Embarazo

Se ha identificado un posible aumento del riesgo de defectos del tubo neuronal cuando dolutegravir se administra en el momento de la concepción en comparación con otros regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir. Como los defectos del cierre del tubo neuronal ocurren desde la concepción hasta la sexta semana de gestación, los embriones expuestos a dolutegravir desde la concepción hasta la sexta semana de gestación corren el riesgo de padecer estos defectos. Se han observado casos de encefalocele e iniencefalia con el uso de dolutegravir, si bien a menudo estos defectos del tubo neuronal pueden ocurrir posteriormente al cierre del tubo neuronal, pudiendo ser en el período de tiempo de más de 6 semanas de gestación, pero dentro del primer trimestre. Como es limitado el conocimiento de los reportes de defectos del tubo neuronal asociado con el uso de dolutegravir y como la fecha de concepción no puede determinarse con precisión se debe evitar el uso de dolutegravir al momento de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo. No se han reportado defectos del tubo neuronal en niños nacidos de madres quienes han comenzado con dolutegravir después del primer trimestre del embarazo. Si la mujer planea estar embarazada o si el embarazo se confirma durante el primer trimestre mientras toma dolutegravir, si es posible, debe recibir un régimen alternativo. Se debe asesorar a las mujeres adolescentes y adultas acerca del riesgo potencial de exponer al embrión a dolutegravir desde el tiempo de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo. No hay datos suficientes sobre el uso de dolutegravir durante el embarazo para asegurar definitivamente los riesgos asociados con la droga y los defectos congénitos y el aborto espontáneo.

##### Pacientes de edad avanzada

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos indicaron que la edad no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dolutegravir.

##### Insuficiencia renal

La depuración renal del fármaco intacto es una vía menor de eliminación de dolutegravir. El análisis farmacocinético poblacional 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 o con tratamiento previo sin experiencia a INSTI con insuficiencia renal leve, moderada o severa ni en los pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o 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 o sospecha clínica de resistencia a INSTI con insuficiencia renal severa, ya que la disminución de las concentraciones de dolutegravir pueden causar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a dolutegravir u otros agentes antirretrovirales administrados concomitantemente. No se estudió dolutegravir en pacientes con requerimiento de diálisis.

##### Insuficiencia hepática

Dolutegravir es metabolizado y eliminado principalmente por el hígado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Puntaje de Child-Pugh A o B). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa (Puntaje de Child-Pugh C) sobre la farmacocinética de dolutegravir. Por lo tanto, no se recomienda dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa.

##### Polimorfismo en las enzimas metabolizadoras de fármacos

Se ha observado presencia de genotipos de UGT1A1 que confieren escaso metabolismo de dolutegravir, en estos casos se disminuye la depuración y aumenta el AUC de dolutegravir.

#### Sexo

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos indicaron que el sexo no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de dolutegravir.

#### Raza

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos indicaron que la raza no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dolutegravir.

#### Metabolismo y eliminación:

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través del UGT1A1 con cierta contribución del CYP3A. Luego de una dosis oral única de [14C] 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 glucorónido de dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total) y su producto hidrolítico de N-dealquilación (3,6% de la dosis total). La eliminación renal del fármaco 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 (CUF) de 1,0 l/h.

#### Interacciones medicamentosas

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con dolutegravir y otros fármacos con probabilidad de ser administrados concomitantemente ó usados con frecuencia como trazadores de interacciones farmacocinéticas. Como no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de otros fármacos dependientes del metabolismo hepático (Tabla 1), el foco primario de estos estudios de interacción medicamentosa fue evaluar el efecto del fármaco administrado concomitantemente sobre dolutegravir (Tabla 2).

Tabla 1. Resumen del efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente.

Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de dolutegravir	Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente con/sin dolutegravir		
		Ausencia de efecto = 1,00		
		C <sub>max</sub>	AUC	CT o C <sub>24h</sub>
Etinilestradiol 0,035 mg	50 mg dos veces al día	0,99 (0,91 a 1,08)	1,03 (0,96 a 1,11)	1,02 (0,93 a 1,11)
Metformina	50 mg dos veces al día	1,66 (1,53 a 1,81)	1,79 (1,65 a 1,93)	--
500 mg dos veces al día				
Metformina	50 mg dos veces al día	2,11 (1,91 a 2,33)	2,45 (2,25 a 2,66)	--
500 mg dos veces al día				
Metadona 16 a 150 mg	50 mg dos veces al día	1,00 (0,94 a 1,06)	0,98 (0,91 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)
Midazolam 3 mg	25 mg una vez al día	--	0,95 (0,79 a 1,15)	--
Norelgestromina 0,25 mg	50 mg dos veces al día	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1,09 (0,97 a 1,23)	1,12 (1,01 a 1,24)	1,19 (1,04 a 1,35)

Tabla 2. Resumen del efecto de los fármacos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de dolutegravir

Fármaco(s) y dosis administradas concomitantemente	Dosis de dolutegravir	Cociente de la media geométrica (IC 90%) de los parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir con/sin fármacos administrados concomitantemente		
		Ausencia de efecto = 1,00		
		C <sub>max</sub>	AUC	CT o C <sub>24h</sub>
Atazanavir 400 mg una vez al día	30 mg una vez al día	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,52 a 3,11)
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg una vez al día	30 mg una vez al día	1,34 (1,25 a 1,42)	1,62 (1,50 a 1,74)	2,21 (1,97 a 2,47)
Darunavir/Ritonavir 600/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	0,89 (0,83 a 0,97)	0,78 (0,72 a 0,85)	0,62 (0,56 a 0,69)
Efavirenz 600 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,61 (0,51 a 0,73)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)
Etravirina+ 200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,48 (0,43 a 0,54)	0,29 (0,26 a 0,34)	0,12 (0,09 a 0,16)
Etravirina+ Darunavir/Ritonavir 200mg- 600/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,88 (0,78 a 1,00)	0,58 (0,69 a 0,81)	0,63 (0,52 a 0,76)
Etravirina/Hopinavir/Ritonavir 200mg- 400/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)
Fosamprenavir/ritonavir 700mg/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	1,00 (0,94 a 1,07)	0,97 (0,91 a 1,04)	0,94 (0,85 a 1,05)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,05 a 1,19)	1,22 (1,15 a 1,30)
Tenofovir 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	0,97 (0,87 a 1,08)	1,01 (0,91 a 1,11)	0,92 (0,82 a 1,04)
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0,54 (0,50 a 0,57)	0,41 (0,38 a 0,44)	0,24 (0,21 a 0,27)
Antiácido (Hidróxido de Aluminio, Hidróxido de Magnesio) administración simultánea	Dosis única de 50 mg	0,28 (0,23 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,26 (0,21 a 0,31)
Antiácido (Hidróxido de Aluminio, Hidróxido de Magnesio) 2 hs después de Dolutegravir	Dosis única de 50 mg	0,82 (0,69 a 0,98)	0,74 (0,62 a 0,90)	0,70 (0,58 a 0,85)
Boceprevir 800 mg cada 8 horas	50 mg una vez al día	1,05 (0,96 a 1,15)	1,07 (0,95 a 1,20)	1,08 (0,91 a 1,28)
Carbonato de Calcio 1200 mg, administración simultánea (en ayunas)	Dosis única de 50 mg	0,63 (0,50 a 0,81)	0,61 (0,47 a 0,80)	0,61 (0,47 a 0,80)
Carbonato de Calcio 1200 mg, administración simultánea (con alimentos)	Dosis única de 50 mg	1,07 (0,83 a 1,38)	1,09 (0,84 a 1,43)	1,08 (0,81 a 1,42)
Carbonato de Calcio 1200 mg, dos horas después de dolutegravir	Dosis única de 50 mg	1,00 (0,78 a 1,29)	0,94 (0,72 a 1,23)	0,90 (0,78 a 1,19)
Carbamazepina 300 mg 2 veces al día	50 mg una vez al día	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,27 (0,24 a 0,31)

#### Co infección con Hepatitis B o C

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de la co infección por VHC sobre la farmacocinética de dolutegravir. Hubo escasos datos sobre la co infección por VHB.

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

Se ha reportado que 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 ó N155H. En los aislamientos de 1 a 3 pacientes aparecieron sustituciones E92Q, 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 o más fármacos de base en el régimen de 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/Q148 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.

#### POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

#### POSOLÓGIA

##### Adultos

Los comprimidos de dolutegravir pueden tomarse con ó sin los alimentos.

##### Adultos

Dosificación de dolutegravir recomendada en pacientes adultos

Población	Dosis recomendada
Sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin INSTI	50 mg una vez al día
Sin tratamiento previo ó con tratamiento previo sin experiencia a INSTI administrado concomitantemente con los siguientes inductores potentes de UGT1A/CYP3A: efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir ó rifampicina	50 mg dos veces al día
Tratamiento previo con INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI ó con sospecha clínica de resistencia a INSTI <sup>†</sup>	50 mg dos veces al día

<sup>†</sup> Si es posible, deben considerarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos (Ver Interacciones).

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 50 mg dos veces al día.

##### Pacientes pediátricos

##### Sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin experiencia a INSTI:

La dosis de dolutegravir recomendada es dolutegravir en pacientes de los 12 años y con un peso de al menos 40 kg es de 50 mg administrados por vía oral una vez al día.

Si se administra concomitantemente con ciertos inductores UGT1A o CYP3A4, entonces la dosis de dolutegravir recomendada es de 50 mg dos veces al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dolutegravir en pacientes pediátricos menores de 12 años ó con pesen menos de 40 kg ni en pacientes pediátricos tratados previamente con INSTI y con sospecha clínica o documentada de resistencia a otros INSTI (raltegravir, elvitegravir).

##### Embarazo

Mujeres adolescentes y adultas en edad fértil se deben realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.

##### Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con dolutegravir no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la administración de dolutegravir en pacientes ancianos debe realizarse con cuidado dada la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos

##### Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de dolutegravir fueron menores en pacientes con insuficiencia renal severa en comparación con las de los controles equivalentes sanos. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en pacientes sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin INST

### Dosis olvidadas

Si olvida una dosis de ZEVUVIR®, tómela tan pronto como lo recuerde. Si esto ocurre dentro de las 4 horas de su próxima dosis, saltee la dosis que olvidó y tome la próxima dosis en su horario habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a dolutegravir 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.

### ADVERTENCIAS

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se 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 del 1% de los pacientes que recibieron dolutegravir en estudios clínicos de Fase 3. Si aparecen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no estando limitado entre otros, erupción cutánea severa o erupción cutánea acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular articular, ampollas descamación cutánea, ampollas lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad respiratoria), suspender dolutegravir y otros agentes sospechosos de inmediato. Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse un tratamiento apropiado. La demora en suspender el tratamiento con dolutegravir u otros agentes sospechosos luego del inicio de la hipersensibilidad puede causar reacciones potencialmente fatales. Dolutegravir está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad previas a dolutegravir.

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo dolutegravir, se ha informado el síndrome de reconstitución inmune. Durante la primera fase de tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como *infección por Mycobacterium avium*, *citomegalovirus*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ó tuberculosis), los cuales pueden requerir evaluaciones y tratamientos adicionales.

También se han informado casos de trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo transcurrido hasta su inicio es más variable y puede ocurrir varios meses después de comenzar el tratamiento. **Efectos sobre los parámetros bioquímicos hepáticos séricos en pacientes con coinfección por hepatitis B o C.**

Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeorar o desarrollar aumentos de las transaminasas con el uso de dolutegravir. En algunos casos, los aumentos de las transaminasas fueron compatibles con un síndrome de reconstitución inmune o con una reactivación de la hepatitis B, sobre todo en los casos de retiro del tratamiento contra la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática subyacente como hepatitis B o C se recomienda realizar análisis de laboratorio apropiados antes de comenzar el tratamiento y monitorear la aparición de hepatotoxicidad durante el tratamiento con dolutegravir.

#### Redistribución grasa

En pacientes que reciben terapia antirretroviral se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, acumulación de grasa dorso cervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario y "aspecto cushingoides". En la actualidad se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

### PRECAUCIONES

#### Toxicidad Embriofetal

Se ha asociado a dolutegravir con el incremento de riesgos de defectos del tubo neuronal cuando se administró en el momento de la concepción o en la etapa temprana del embarazo. Como es limitado el conocimiento de los reportes de defectos del tubo neuronal asociado con el uso de dolutegravir y como la fecha de concepción no puede determinarse con precisión se debe evitar el uso de dolutegravir 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.

Se debe realizar un test de embarazo en mujeres en edad fértil antes del inicio con dolutegravir y excluir el uso de dolutegravir en el primer trimestre del embarazo. Se debe asesorar a los adolescentes y adultos en edad fértil para que utilicen en forma habitual un método anticonceptivo efectivo.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

**Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de 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 o darunavir/ritonavir y se espera que se mitigue con atazanavir/ritonavir (Tabla 4).

#### *In vitro* dolutegravir no fue sustrato de OATP1B1 o OAT1B3.

Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, tenofovir, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina y omeprazol no tuvieron ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de dolutegravir.

#### Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Dolutegravir inhibió *in vitro* al transportador renal de cationes orgánicas, OCT2 (Cl<sub>50</sub> = 1,93 μM) y el transportador de extrusión de múltiples drogas y toxinas (MATE 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 o MATE1, dofetilida y metformina. (Tabla 4). *In vitro* dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales, el transportador de aniones orgánicas (OAT) 1 (Cl<sub>50</sub> = 2,12 μM) y OAT3 (Cl<sub>50</sub> = 1,97 μM). Sin embargo *in vivo*, Dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de tenofovir o para-aminofurato, sustratos de OAT1 y OAT3.

### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

#### Carcinogénesis

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.

#### Mutagénesis

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*.

#### Deterioro de la fertilidad

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

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 o 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 teratogenicidad.

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 teratogenicidad. En conejas, con dosis de 1.000 mg/kg se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos, cataris/diuresis escasa/nula, supresión del aumento de peso).

#### Mujeres y hombres en edad reproductiva

##### 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 a lo 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

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

Se recomienda que las madres con infección por VIH1 no amamenten a sus lactantes para evitar el riesgo de transmisión posnatal de la infección por el VIH-1. Se desconoce si dolutegravir se excreta en el leche materna, afecta la producción de leche humana o si tiene efecto sobre el lactante. Los estudios en ratas lactantes indican la presencia de dolutegravir en la leche de las ratas. Debido a la posibilidad de transmisión del VIH (en niños HIV negativos), el desarrollo de resistencia viral (en niños HIV positivos) y a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes similares a aquellas observadas en adultos, debe instruirse a las madres de no amamentar si están recibiendo dolutegravir.

##### Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Dolutegravir no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años ó con un peso menor de 40 kg ni en ningún paciente pediátrico tratado previamente con INSTI y con sospecha clínica ó documentada de resistencia a otros INSTI (raltegravir, elvitegravir). Se evaluó la seguridad y las respuestas virológicas e inmunológicas en pacientes con tratamiento previo sin INSTI e infección por el VIH-1 de 12 hasta < 18 años de edad que recibieron Dolutegravir en un estudio abierto y multicéntrico de determinación de dosis.

Los parámetros farmacocinéticos, evaluados en algunos sujetos con un peso de al menos 40 kg que recibieron 50 mg por día fueron similares a los de los adultos que recibieron 50 mg una vez al día.

Ver las recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad y con un peso de al menos 40 kg.

La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en adultos.

### REACCIONES ADVERSAS

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

- Reacción de hipersensibilidad
- Efectos sobre los parámetros bioquímicos hepáticos séricos en pacientes con coinfección por hepatitis B ó C
- Redistribución de grasa
- 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.

#### Tabla 5 reacciones adversas:

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir, 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 (≥ 1/1000), raras (≥ 1/1000 a <1/10000), muy raras (< 1/10000). Estos eventos se incluyeron debido a su seriedad y evaluación de posible relación causal.

*In vitro*, dolutegravir no inhibió (Cl<sub>50</sub> > 50 μM) los siguientes: citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridín difosfato-(UDP) – Glucoronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), glucoproteína P (P-gp), proteína de resistencia al cáncer mamario (BCRP), bomba exportadora de sales biliares (BSEP) polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1 y proteína de resistencia multimedicamentosa (MRP)2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 ni al CYP3A4. En base a 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.

En los estudios de interacción medicamentosa, dolutegravir no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: tenofovir, meladona, midazolam, rilpivirina y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol. Usando comparaciones entre los estudios de los datos farmacocinéticos históricos para cada fármaco interactuante, dolutegravir no pareció afectar la farmacocinética de los siguientes fármacos: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir y telaprevir.

#### Tabla de interacciones

#### Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas

La Tabla 4 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 anticipadas debidas a la magnitud de interacción esperada y a la posibilidad de eventos adversos serios o pérdida de eficacia.

**Tabla 4. Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas: Basado en los estudios de interacción medicamentosa o en las interacciones anticipadas, es posible que se recomienden modificaciones de la dosis o del régimen (Ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN).**

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir y/o del fármaco concomitante	Comentario clínico
<b>Agentes antivirales anti-VIH1</b>		
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Etravirina*	↓ Dolutegravir	No se recomienda el uso de Dolutegravir con etravirina sin administrar en forma concomitante atazanavir/ritonavir darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: Efavirenz*	↓ Dolutegravir	Ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo o en pacientes con tratamiento previo sin INSTI. En los pacientes tratados con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI, deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos*.
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* Tiplranavir*	↓ Dolutegravir	En pacientes sin tratamiento previo o con tratamiento previo sin INSTI se recomienda ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día. En pacientes tratados previamente con INSTI y ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos*.
<b>Otros agentes</b>		
Carbamacepina	↓ Dolutegravir	Ajustar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo o 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 o con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o sospecha clínica de resistencia a INSTI*.
Oxcarbacepina, Fenitoína 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) Antiácidos* ó laxantes que contienen cationes Succionato Medicamentos amortiguadores	↓ Dolutegravir	Administrar Dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos que contengan cationes polivalentes
Suplementos orales de Calcio o hierro, incluyendo multivitamínicos que contengan calcio o hierro)*	↓ Dolutegravir	Administrar Dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos que contengan calcio o hierro. Alternativamente se puede administrar Dolutegravir con suplementos de hierro o Calcio junto con alimentos.
Metformina	↑ Metformina	Con su uso concomitante, considerar limitar la dosis diaria total de Metformina a 1000 mg, ya sea cuando se inicia Metformina o Dolutegravir. Cuando se discontinúa Dolutegravir, se puede requerir un ajuste de la dosis de Metformina. Se recomienda monitorear la glucosa sanguínea cuando se inicia el uso concomitante y luego del retiro de Dolutegravir
Rifampicina*	↓ Dolutegravir	En pacientes sin tratamiento previo o 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 o sospecha clínica de resistencia a INSTI deben usarse otras alternativas a la rifampicina*.

\* Ver el grado de interacción en PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (Tabla 1).

\* Las menores exposiciones a dolutegravir observadas en pacientes tratados previamente con INSTI (con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o 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 antirretrovirales administrados concomitantemente.

<b>Trastorno del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad Síndrome de reconstitución inmune	Poco frecuentes Poco frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio, sueños anormales Depresión Ansiedad Ideaación o intento de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea Mareo	Frecuentes Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, vómitos Flatulencias Dolor abdominal, dolor abdominal alto Molestias abdominales Diarrea	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Hepatitis	Poco frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Insuficiencia renal	Frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Puñto, erupción	Frecuentes
<b>Trastornos osteoarticulares</b>	Miositis	Frecuentes
<b>Oído y Laberinto</b>	Vértigo	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Fatiga	Frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento ALT y/o AST Aumento CPK	Frecuentes Frecuentes

### Alteraciones de laboratorio

#### Cambios en la creatinina sérica:

Se ha demostrado que dolutegravir aumenta la creatinina sérica por inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal. Los aumentos de la creatinina fueron comparables por los NRTI de base y fueron similares en los pacientes con tratamiento previo.

#### Coinfección con Hepatitis B o C:

Se ha observado que 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. En algunos casos, sujetos infectados con hepatitis B y/o C presentaron un aumento 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.

### SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis con Dolutegravir. Si ocurre una sobredosis, debe controlarse al paciente y proporcionar el tratamiento estándar de sostén que corresponda. Como dolutegravir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que sea eliminado en forma significativa por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247. HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

### CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C\*

### PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

\*Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.\*

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

\*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.\*

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.930

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.  
Director Técnico: Pablo Da Pos – Biofarmacéutico.

#### Elaborado en:

Laboratorios Richmond S.A.C. I. F.

\*Fecha de revisión última: 11/03/2019



Laboratorios RICHMOND



Este Medicamento es Libre de Gluten