1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Dovato 50 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película, blanco, ovalado, biconvexo de aproximadamente 18,5 x 9,5 mm, con "SV 137" grabado en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Dovato está indicado en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes mayores de 12 años y que pesen al menos 40 kg, sin resistencia conocida o sospechada a los inhibidores de la integrasa, o a la lamivudina (ver sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración** Dovato debe ser prescrito por médicos con experiencia en el manejo de la infección por el VIH-1. Posología *Adultos y adolescentes (mayores de 12 años con un peso de al menos 40 kg).* La dosis recomendada de Dovato en adultos y adolescentes es un comprimido de 50 mg/300 mg una vez al día. *Ajuste de dosis* Cuando se requiera un ajuste de dosis debido a la interacción entre fármacos (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, ver secciones 4.4 y 4.5), existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco. En estos casos el médico debe consultar la ficha técnica de dolutegravir. *Dosis olvidadas* Si el paciente olvida tomar una dosis de Dovato, debe tomar Dovato tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma no sea antes de 4 horas. Si la siguiente toma es antes de 4 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual. *Pacientes de edad avanzada* Los datos disponibles del uso de Dovato en pacientes de 65 años de edad o mayores son limitados. No es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2). *Insuficiencia renal* Dovato no está recomendado para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 m/min (ver sección 5.2). No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, la exposición a lamivudina aumenta significativamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min (ver sección 4.4). *Insuficiencia hepática* El ajuste de dosis no es necesario en paciente con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C); por lo que Dovato debería ser utilizado con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). *Población pediátrica* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dovato en niños menores de 12 años y en adolescentes que pesen menos de 40 kg. No hay datos disponibles. Forma de administración Vía oral. Dovato se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. La coadministración con medicamentos de estrecho margen terapéutico, que son sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (por sus siglas en inglés, OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina; ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Reacciones de hipersensibilidad Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, y se caracterizaron por erupción cutánea, síntomas constitucionales y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción cutánea grave o erupción acompañada de una elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, angioedema), se debe interrumpir inmediatamente Dovato y el resto de medicamentos sospechosos. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. La demora en el cese del tratamiento con Dovato u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal. Peso y parámetros metabólicos Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos y el peso, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a las pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH-1. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado. Enfermedad hepática Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de que esté siendo tratado con tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B o C, por favor consulte también la ficha técnica de estos medicamentos. Dovato contiene lamivudina, que es activo frente a la hepatitis B. Dolutegravir no tiene esta actividad. La monoterapia con lamivudina no se considera generalmente un tratamiento adecuado para la hepatitis B, ya que el riesgo de desarrollar resistencias a la hepatitis B es alto. Si Dovato se usa en pacientes coinfectados con hepatitis B generalmente es necesario el uso de un antiviral adicional. Consulte las guías de tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento con Dovato en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de la función hepática y de los marcadores de la replicación de VHB, ya que la retirada del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis. En pacientes con una disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías en la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser monitorizados de acuerdo a la práctica estándar. Si hay indicios de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento. Síndrome de reconstitución inmune En pacientes infectados por el VIH-1 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* a menudo referida como PCP. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (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 por hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de los parámetros bioquímicos hepáticos, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar los parámetros bioquímicos hepáticos en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C (ver "Enfermedad hepática" anteriormente en esta sección y también ver sección 4.8). Disfunción mitocondrial tras la exposición *in útero* Los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in útero* y/o postparto a análogos de nucleósido; éstos concernieron de forma predominante al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleósido y nucleótido, que presenten resultados clínicos graves de etiología desconocida, especialmente resultados neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH. Osteonecrosis Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, en pacientes con infección avanzada por el VIH-1 y/o exposición prolongada al TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse. Infecciones oportunistas Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir, lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH-1 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. Administración en sujetos con insuficiencia renal moderada Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben Dovato pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen Dovato con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en <1% de los sujetos. Pueden ocurrir otras reacciones adversas relacionadas con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos). Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben Dovato deben ser monitorizados para detectar reacciones adversas relacionadas con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su ficha técnica, lo cual no puede conseguirse con Dovato. Se debe suspender la administración de Dovato y se deben emplear los componentes individuales (monofármacos) para establecer la pauta de tratamiento. Interacciones medicamentosas La dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (ver sección 4.5). Dovato no se debe administrar conjuntamente con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda tomar los antiácidos que contengan cationes polivalentes 2 horas después o 6 horas antes de tomar Dovato (ver sección 4.5). Cuando se tome con alimentos, Dovato se puede tomar junto con suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio. Si Dovato es administrado en ayunas, es recomendable que los suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio se tomen 2 horas después o 6 horas antes de tomar Dovato (ver sección 4.5). Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de Dovato con metformina (ver sección 4.5). La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto, es importante monitorizar la función renal cuando se administre de forma concomitante con Dovato. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina estadío 3a 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina. No se recomienda la combinación de Dovato con cladribina (ver sección 4.5). Dovato no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir, lamivudina o emtricitabina excepto cuando se sea necesario un ajuste dosis de dolutegravir debido a interacciones medicamentosas (ver sección 4.5). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con Dovato. Dovato contiene dolutegravir y lamivudina, por lo que cualquier interacción identificada individualmente para estos, es aplicable a Dovato. No se esperan interacciones clínicamente significativas entre dolutegravir y lamivudina. Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de dolutegravir y lamivudina Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (por sus siglas en inglés, P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (por sus siglas en inglés, BCRP). La administración concomitante de Dovato y otros medicamentos que inhiben UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o P-gp puede, por tanto, incrementar la concentración plasmática de dolutegravir. Los medicamentos que inducen estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir. La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos y suplementos que contengan cationes metálicos (ver Tabla 1). Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina a través de la orina está mediada por OCT 2 y por transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Trimetoprima (un inhibidor de estos transportadores) ha presentado capacidad para incrementar las concentraciones plasmáticas de lamivudina, aunque este aumento no fue clínicamente significativo (ver Tabla 1). Dolutegravir es un inhibidor de OCT2 y MATE1, sin embargo, las concentraciones de lamivudina fueron similares con o sin la administración concomitante de dolutegravir en el análisis de un estudio transversal, indicando que dolutegravir no tiene un efecto relevante en la exposición de lamivudina *in vivo*. Lamivudina es también el sustrato del transportador de captación hepático OCT1. Como la eliminación hepática juega un papel minoritario en el aclaramiento de lamivudina, es improbable que las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de OCT1 tengan importancia clínica. Aunque lamivudina es sustrato de BCRP y P-gp *in vitro*, dada su alta biodisponibilidad absoluta (ver sección 5.2), es improbable que los inhibidores de estos transportadores de expulsión tengan un impacto clínicamente relevante en las concentraciones de lamivudina. Efecto de dolutegravir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros medicamentos *In vivo,* dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un sustrato de CYP3A4. En base a estos datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustrato de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (para más información consulte la sección 5.2). *In vitro,* dolutegravir inhibe los transportadores renales OCT2 y MATE1. *In vivo*, se observó en los pacientes una disminución del 10-14% en el aclaramiento de creatitina (fracción de secreción dependiente de OCT2 y del transportador MATE-1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE-1 (por ejemplo, fampridina [también conocido como dalfampridina], metformina) (ver Tabla 1 y sección 4.3). *In vitro*, dolutegravir inhibió los transportadores renales de recaptación de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3. En base a la ausencia de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición *in vivo* de OAT1 es poco probable. No se ha estudiado la inhibición de OAT3 *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción dependa de OAT3. *In vitro,* lamivudina actúa como inhibidor de OCT1 y OCT2; se desconocen las consecuencias clínicas. Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y con medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 1. Tabla de interacciones Las interacciones entre dolutegravir, lamivudina y la administración concomitante con medicamentos se incluyen en la Tabla 1 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración versus tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C_{max}", la concentración al final del intervalo de dosificación "Cτ"). La tabla no es exhaustiva, pero sí representativa de las clases estudiadas.

Tabla 1: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Medicamentos antirretrovirales		
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN)		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. Como Dovato es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Dovato durante el tiempo que dure la administración concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección 4.2).
Lopinavir+ritonavir+ etravirina /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir+ritonavir+etravirina /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. Como Dovato es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Dovato, durante el tiempo que dure la administración concomitante con efavirenz (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección 4.2).
Nevirapina /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina. Como Dovato es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Dovato, durante el tiempo que dure la administración concomitante con nevirapina (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección 4.2).
Rilpivirina /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN)		
Tenofovir disoproxilo Emtricitabina, didanosina, estavudina, tenofovir alafenamida, zidovudina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔ Interacción no estudiada	No es necesario ajuste de dosis cuando Dovato está combinado con tenofovir, didanosina, estavudina o zidovudina. No se recomienda el uso de Dovato en combinación con medicamentos que contengan emtricitabina, ya que tanto lamivudina (en Dovato) como emtricitabina son análogos de citidina(p. ej. Riesgo de interacciones intracelulares), ver sección 4.4
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Atazanavir+ ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Tipranavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con tipranavir+ritonavir. Como Dovato es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Dovato, durante el tiempo que dure la administración concomitante con tipranavir+ritonavir (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero según los datos limitados de los estudios en Fase III, no se produjo una disminución de la eficacia. No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C24 ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Daclatasvir /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% Cmax ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Ledipasvir/sofosbuvir /Lamivudina (con abacavir)	Lamivudina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Sofosbuvir/velpatasvir /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir↔	No es necesario ajuste de dosis.
Ribavirina	Interacción no estudiada Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Productos antiinfecciosos		
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) /Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg dosis única)	Lamivudina: AUC ↑ 43% C_{max} ↑ 7% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador orgánico de cationes)	No es necesario ajuste de dosis.
Antimicobacterianos		
Rifampicina	Dolutegravir ↓	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina. Como Dovato es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Dovato, cuando se administre con rifampicina (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección 4.2).
Rifabutina /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.

Anticonvulsivantes		
Carbamazepina /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con estos inductores metabólicos. Como Dovato es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Dovato, durante el tiempo que dure la administración concomitante con estos inductores metabólicos (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección 4.2).
Fenobarbital /Dolutegravir Fenitoína /Dolutegravir Oxcarbazepina /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina).	
Antihistamínicos (antagonistas del receptor H2 de la histamina)		
Ranitidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Cimetidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Citotóxicos		
Cladribina /Lamivudina	Interacción no estudiada. *In vitro* lamivudina inhibe la fosforilación intracelular de cladribina lo que da lugar a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de cladribina en caso de combinación en el entorno clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y cladribina.	No se recomienda la administración concomitante de Dovato con cladribina (ver sección 4.4).
Miscelánea		
Sorbitol		
Solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Dosis única de la solución oral de lamivudina 300 mg. Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evitar la administración de forma concomitante crónica de Dovato con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes con actividad osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej.: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Si no se puede evitar la administración concomitante crónica considere una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1.
Bloqueantes de canales de potasio		
Fampridina (también conocido como dalfampridina) /Dolutegravir	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la coadministración. La administración concomitante de fampridina con Dovato está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiácidos y suplementos		
Antiácidos que contengan magnesio/aluminio /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en el tiempo respecto a la administración de Dovato (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de calcio /Dolutegravir (administración en ayunas)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C24 ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	- Cuando se toma con comida, Dovato y los suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio se pueden tomar a la vez. - Si Dovato se administra en ayunas, estos suplementos se deben tomar mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Dovato. Cuando se toma en ayunas dolutegravir junto con estos suplementos se observa una disminución de la exposición a dolutegravir. Cuando se toma con comida dolutegravir junto con suplementos de calcio o hierro se observa una exposición similar a la obtenida al administrar dolutegravir en ayunas.
Suplementos de hierro /Dolutegravir (administración en ayunas)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C24 ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos (que contengan calcio, hierro y magnesio) /Dolutegravir (administración en ayunas)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C24 ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes	
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Corticosteroides		
Prednisona /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
Antidiabéticos		
Metformina /Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la coadministración de Dovato con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con Dovato, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina (sección 4.4).
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. Como Dovato es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Dovato, durante el tiempo que dure la administración concomitante con la Hierba de San Juan (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis, ver sección 4.2).
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN) /Dolutegravir	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administren de forma concomitante con Dovato.

Población pediátrica Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Mujeres en edad fértil Las mujeres en edad fértil (MEEF) deben recibir asesoramiento sobre el potencial riesgo de que se produzcan defectos del tubo neural con dolutegravir (un componente de Dovato, ver más abajo), incluyendo la consideración de medidas anticonceptivas efectivas. Si una mujer planea quedarse embarazada, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Dovato. Embarazo La seguridad y eficacia del régimen dual no se ha estudiado durante el embarazo. La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia realizado en Botswana, muestra un pequeño aumento de defectos del tubo neural; 7 casos de 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) de madres en régimenes de tratamiento que contienen dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con 21 casos de 19.361 partos (0,11%: IC 95% 0,07%, 0,17%) de mujeres expuestas a tratamientos sin dolutegravir en el momento de la concepción. La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). La mayoría de los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo embrionario tras la concepción (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual). Si se confirma un embarazo en el primer trimestre mientras está en tratamiento con Dovato, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Dovato frente a cambiar a otro régimen antirretroviral teniendo en cuenta la edad gestacional y el periodo crítico de desarrollo del defecto del tubo neural. Los datos analizados del Registro de Embarazos con Antirretrovirales no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural. En estudios de toxicología reproductiva con dolutegravir en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección 5.3). Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición a dolutegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo indican que no hay evidencia de un aumento del riesgo de toxicidad fetal/neonatal. Dovato se puede utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto. Dolutegravir atraviesa la placenta en humanos. En mujeres embarazadas que conviven con el virus del VIH, la mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón umbilical fue aproximadamente 1,3 veces mayor en comparación con la concentración plasmática periférica de la madre. No hay suficiente información sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos. Una gran cantidad de datos del uso de lamivudina en mujeres embarazadas (más de 5.200 casos de uso en el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa. Los estudios en animales mostraron que lamivudina puede inhibir la replicación del ADN celular (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. *Disfunción mitocondrial* Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósido y nucleótido causan daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativos expuestos en el útero y/o postparto a análogos de nucleósido (ver sección 4.4). Lactancia Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeña cantidad. (se ha observado una mediana del cociente de concentración de dolutegravir leche materna/plasma materno de 0,033). No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes. Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede determinar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad. Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH. Fertilidad No existen datos sobre los efectos de dolutegravir o lamivudina en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir o lamivudina sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Dovato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado

mareo y somnolencia durante el tratamiento con dolutegravir. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Dovato. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea (3%), diarrea (2%), náuseas (2%) e insomnio (2%). La reacción adversa más grave notificada con dolutegravir fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción cutánea y efectos hepáticos graves (ver sección 4.4). Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas de los ensayos clínicos y experiencia poscomercialización se incluyen en la Tabla 2 de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Tabla 2: Resumen tabulado de las reacciones adversas a Dovato basado en estudios clínicos y experiencia poscomercialización con Dovato y sus componentes individuales**

Frecuencia	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	neutropenia, anemia, trombocitopenia
Muy raras:	aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico:	
Poco frecuente:	hipersensibilidad (ver sección 4.4), síndrome de reconstitución inmune (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	
Muy raras:	acidosis láctica
Trastornos psiquiátricos:	
Frecuentes:	depresión, ansiedad, insomnio, sueños anormales
Poco frecuentes:	ideación suicida*, intento de suicidio*, crisis de angustia *especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica.
Raras:	suicidio consumado* *especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes:	cefalea
Frecuentes:	mareo, somnolencia
Muy raras:	neuropatía periférica, parestesia
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes:	náusea, diarrea
Frecuentes:	vómitos, flatulencia, dolor o molestia abdominal
Raras:	pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:	
Frecuentes:	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
Poco frecuentes:	hepatitis
Raras:	fallo hepático agudo[1], incremento de bilirrubina[2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes:	erupción, prurito, alopecia
Raras:	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuentes:	artralgia, trastornos musculares (incluido mialgia)
Raras:	rabdomiólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Frecuente:	fatiga
Exploraciones complementarias:	
Frecuente:	aumento de creatinfosfoquinasa (CPK), aumento de peso
Raras:	aumento de la amilasa

[1] Esta reacción adversa fue identificada a través de la vigilancia poscomercialización de dolutegravir en combinación con otros antirretrovirales. La categoría de frecuencia rara fue estimada en base a los informes poscomercialización.
[2] En combinación con aumento de transaminasas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas *Modificación del perfil bioquímico* Dolutegravir se ha asociado con aumentos en la creatinina sérica durante la primera semana de tratamiento cuando se ha administrado junto con otros medicamentos antirretrovirales. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento con dolutegravir más lamivudina y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. En el análisis agrupado de los estudios GEMINI se observó un cambio medio desde el momento basal de 10,3 µmol/l (rango: -36,3 µmol/l a 55,7 µmol/l) tras 48 semanas de tratamiento. Estos cambios están relacionados con el efecto inhibidor de dolutegravir en los transportadores de creatinina del túbulo renal. Los cambios no se consideran clínicamente relevantes y no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular. *Coinfección por Hepatitis B o C* En los estudios Fase III con dolutegravir como único medicamento, se permitió incluir pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior de normalidad (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. En algunos sujetos coinfectados con hepatitis B y/o C se observaron, al comienzo del tratamiento con dolutegravir, aumentos en los parámetros hepáticos consistentes con un síndrome de reconstitución inmune, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado (ver sección 4.4). *Parámetros metabólicos* El peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4). *Osteonecrosis* Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos como enfermedad avanzada de VIH-1 o larga exposición al TARC. Su frecuencia es desconocida (ver sección 4.4). *Síndrome de reconstitución inmune* En pacientes infectados por el VIH-1 con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4). Población pediátrica No hay datos de estudios clínicos sobre los efectos de Dovato en la población pediátrica. Los componentes individuales se han estudiado en adolescentes (12 a 17 años de edad). En base a los pocos datos disponibles con los monofármacos de dolutegravir o lamivudina utilizados en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adolescentes (12 a 17 años de edad), no hubo otro tipo de reacciones adversas más allá de las observadas en la población adulta. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis** No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobresosis aguda con dolutegravir o lamivudina, aparte de las mencionadas como reacciones adversas. No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de Dovato. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con monitorización apropiada, según sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no se ha estudiado. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones, código ATC: J05AR25 Mecanismo de acción Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Lamivudina, a través de su metabolito activo 5'-trifosfato (TP) (un análogo de la citidina), inhibe la transcripsa inversa de VIH-1 y VIH-2 mediante la introducción de la forma monofosfato en la cadena de ADN viral, dando como resultado la terminación de la cadena. La lamivudina trifosfato muestra considerablemente menos afinidad por las ADN polimerasas de la célula hospedadora. Efectos farmacodinámicos *Actividad antiviral en cultivo celular* Dolutegravir y lamivudina han demostrado inhibir la replicación de cepas de laboratorio y aislados clínicos de VIH en diversos tipos celulares, incluidas líneas de células T transformadas, líneas derivadas de monocitos/macrófagos y cultivos primarios de células monocelulares de sangre periférica (por sus siglas en inglés, PBMCs) activadas y monocitos/macrófagos. La concentración de sustancia activa necesaria para inhibir a la replicación viral en un 50% (CI_{50}- concentración inhibitoria máxima media) varió en función del virus y el tipo de la célula hospedadora. El CI_{50} para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 osciló de 0,7-2 nM. Se observaron CI_{50} similares para aislados clínicos sin diferencias significativas entre los subtipos; en un panel de 24 aislados de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor CI_{50} medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI_{50} media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61). La mediana o media de los valores de CI_{50} para lamivudina frente a cepas de laboratorio de VIH-1 osciló entre 0,007 y 2,3 µM. La CI_{50} media frente a cepas de laboratorio de VIH-2 (LAV2 y EHO) osciló entre 0,16 y 0,51 µM para lamivudina. Los valores de CI_{50} de lamivudina frente a diferentes subtipos (A-G) de VIH-1 oscilaron entre 0,001 y 0,170 µM, frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 µM y frente a aislados de VIH-2 entre 0,002 y 0,120 µM en células monocelulares de sangre periférica. Aislados de VIH-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; y subtipo C o CRF_AC, n=13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia resultaron sensibles a lamivudina (Variaciones CI_{50}<3,0 veces). Aislados del Grupo O de pacientes no tratados previamente con antivirales, analizados frente a lamivudina resultaron muy sensibles. *Efecto en el suero humano* En suero humano al 100%, la variación media de la actividad de dolutegravir fue de 75 veces, resultando en una CI_{90} ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo terapéutico y muestra baja unión a proteínas plasmáticas (menos del 36%). Resistencia Dovato está indicado en ausencia de resistencia documentada o sospechas de resistencia a los inhibidores de la integrasa y a lamivudina (ver sección 4.1). Para información sobre la resistencia *in vitro* y resistencia cruzada a otros agentes de los inhibidores de la integrasa e ITIAN, por favor consulte las fichas técnicas de dolutegravir y lamivudina. No se observaron resistencias emergentes a inhibidores de integrasa o ITIAN en ninguno de los doce sujetos en el grupo de dolutegravir más lamivudina o los nueve sujetos en el grupo de dolutegravir más la CDF tenofovir disoproxilo/emtricitabina, que cumplieron el criterio de retirada virológica confirmada a semana 144 en los estudios GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543). En pacientes naïve que recibieron dolutegravir + 2 ITIAN en Fase IIb y Fase III, no se observó el desarrollo de resistencias a inhibidores de la integrasa o ITIAN (n=1.118 seguimiento de 48-96 semanas). Efectos en el electrocardiograma No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc con dolutegravir, con dosis aproximadamente tres veces superiores a la dosis clínica. No se llevó a cabo un estudio parecido con lamivudina. Eficacia clínica y seguridad *Sujetos naïve a tratamiento antirretroviral* La eficacia de Dovato está avalada por los resultados de dos estudios idénticos a 148 semanas, de Fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos, de no inferioridad y controlados GEMINI-1 (204861) y GEMINI-2 (205543). Un total de 1.433 sujetos adultos infectados por VIH-1 y naïve a tratamiento antirretroviral recibieron tratamiento en los ensayos. Se reclutaron sujetos con ARN VIH-1 plasmático de 1.000 c/ml a ≤500.000 c/ml. Se aleatorizaron a un régimen de dos fármacos de dolutegravir 50 mg más lamivudina 300 mg una vez al día o dolutegravir 50 mg más tenofovir disoproxilo/emtricitabina 245/200 mg una vez al día. La variable primaria de eficacia para cada ensayo GEMINI fue la proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático <50 copias/ml a semana 48 (algoritmo *Snapshot* para la población ITT-E). La fase doble ciego continuó hasta la semana 96, seguida de una fase abierta hasta la semana 148. Basalmente, en el análisis agrupado, la mediana de edad de los participantes en el estudio fue de 33 años, el 15% eran mujeres, el 69% eran caucásicos, el 9% tenían categoría 3 del CDC (SIDA), el 20% tenía >100.000 copias/mL de ARN VIH-1 y el 8% tenía un recuento de CD4+ inferior a 200 células por mm^3; estas características fueron similares entre ambos estudios y grupos de tratamiento. En el análisis primario a semana 48, dolutegravir más lamivudina fue no inferior a dolutegravir más la CDF tenofovir disoproxilo/emtricitabina en los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2, observándose también la no inferioridad en el análisis agrupado, ver Tabla 3.

Tabla 3 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de GEMINI a semana 48 (algoritmo *Snapshot*)

	Datos agrupados* GEMINI-1 y GEMINI-2	
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**
ARN VIH-1 <50 copias/ml	91%	93%
Diferencia de tratamiento ‡ (Intervalos de confianza 95%)	-1,7 (-4,4; 1,1)	

Sin respuesta virológica Causas Datos en la ventana y ≥50 copias/ml Discontinuado por falta de eficacia Discontinuado por otras motivos y ≥50 copias/ml Cambio de TAR	3% 1% <1% <1% <1%	2% <1% <1% <1% <1%
Sin datos virológicos en la ventana a semana 48 Causas Estudio discontinuado por reacción adversa o muerte Estudio discontinuado por otros motivos Sin datos en la ventana pero continua en el estudio	6% 1% 4% <1%	5% 2% 3% 0%
	ARN VIH-1 <50 copias/ml en función de variables basales	
	n/N (%)	n/N (%)
Carga viral plasmática basal (copias/ml) ≤100.000 >100.000	 526 / 576 (91%) 129 / 140 (92%)	 531 / 564 (94%) 138 / 153 (90%)
CD4+ basales (células/ mm³) ≤200 >200	 50 / 63 (79%) 605 / 653 (93%)	 51 / 55 (93%) 618 / 662 (93%)
Subtipos de VIH-1 B A Otro	 424 / 467 (91%) 84 / 86 (98%) 147 / 163 (90%)	 452 / 488 (93%) 74 / 78 (95%) 143 / 151 (95%)
Género Hombre Mujer	 555 / 603 (92%) 100 / 113 (88%)	 580 / 619 (94%) 89 / 98 (91%)
Raza Caucásica Afroamericana/ Origen africano/Otros	 451 / 484 (93%) 204 / 232 (88%)	 473 / 499 (95%) 196 / 218 (90%)

* Los resultados del análisis agrupado están en línea con los de los estudios individuales, para los que la variable primaria [diferencia en la proporción ARN VIH-1 plasmático <50 copias/ml en la semana 48 basado en el algoritmo *Snapshot* (población ITT-E) para dolutegravir más lamivudina frente a dolutegravir más tenofovir disoproxilo/emtricitabina] se alcanzó. La diferencia ajustada fue -2,6 (IC 95%: -6,7; 1,5) para GEMINI-1 y -0,7 (IC 95%: -4,3; 2,9) para GEMINI-2 con un margen preespecificado de no inferioridad del 10%.
† Basado en el análisis estratificado Cochrane-Mantel-Haensezel ajustando por los factores de estratificación basal: ARN VIH-1 plasmático (≤100.000 c/ml vs. >100.000 c/ml) y recuento de CD4+ (≤ 200 células/mm³ vs. >200 células/mm³). El análisis agrupado también estratificó por estudio, usando un margen de no inferioridad del 10%.
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento

A las 96 semanas y a las 144 semanas en los estudios GEMINI, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia de tratamiento ajustada de la proporción de sujetos con ARN VIH-1 <50 copias/ml (Snapshot) fue superior al margen de no inferioridad de -10%, tanto para los estudios individuales como para el análisis agrupado, ver Tabla 4. **Tabla 4 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de GEMINI a semana 96 y 144 (algoritmo *Snapshot*)**

	Datos agrupados* GEMINI-1 y GEMINI-2			
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**	**DTG + 3TC N=716**	**DTG + TDF/FTC N=717**
	Semana 96		Semana 144	
ARN VIH-1 <50 copias/ml	86%	90%	82%	84%
Diferencia de tratamiento † (Intervalos de confianza 95%)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Sin respuesta virológica Causas Datos en la ventana, ≥50 copias/ml Discontinuado, falta de eficacia Discontinuado, otros motivos, ≥50 copias/ml Cambio de TAR	3% <1% 1% <1% <1%	2% <1% <1% <1% <1%	3% <1% 1% <1% <1%	3% <1% 1% 2% <1%
Sin datos virológicos en la ventana Semana 96/Semana 144 Causas Estudio discontinuado por reacción adversa o muerte Estudio discontinuado por otros motivos Pérdida de seguimiento Retirada del consentimiento Desviaciones del protocolo Decisión médica Sin datos en la ventana pero continúa en el estudio	11% 3% 8% 3% 3% 1% 1% 0%	9% 3% 5% 1% 2% 1% <1% <1%	15% 4% 11% 3% 4% 2% 2% <1%	14% 4% 9% 3% 3% 1% 1% <1%

* Los resultados del análisis agrupado están en línea con los de los estudios individuales.
† Basado en el análisis estratificado Cochrane-Mantel-Haensezel ajustando por los factores de estratificación basal: ARN VIH-1 plasmático (≤100.000 c/ml vs. > 100.000 c/ml) y recuento CD4+ (≤200 células/mm³ vs. > 200 células/mm³). El análisis agrupado también se estratificó por estudio, usando un margen de no inferioridad del 10%.
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento

El incremento medio en los recuentos de células T CD4+ hasta la semana 144 fue de 302 células/mm³ en el brazo de dolutegravir más lamivudina y de 300 células/mm³ en el grupo de dolutegravir más tenofovir/emtricitabina. *Sujetos virológicamente suprimidos* La eficacia de dolutegravir/lamivudina en pacientes adultos suprimidos virológicamente está respaldada por datos de un ensayo aleatorizado, abierto, (TANGO [204862]). Un total de 741 adultos infectados con VIH-1, sin ninguna evidencia de resistencia a las familias inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) o inhibidores de la integrasa (INI) y que estaban suprimidos con un régimen estable basado en tenofovir alafenamida (RBT) recibieron tratamiento durante el estudio. Los pacientes se asignaron al azar en una proporción de 1:1 para recibir la CDF dolutegravir/lamivudina o continuar con RBT durante un máximo de 200 semanas. La aleatorización se estratificó según la familia de *core agent* (inhibidor de la proteasa [IP], INI o inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido [ITINN]). La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con ARN VIH-1 plasmático ≥50 copias/ml (sin respuesta virológica) según la categoría de *Snapshot* de la FDA en la semana 48 (ajustada por factor de estratificación en la aleatorización). Basalmente, la mediana de edad de los participantes en el estudio era de 39 años, el 8% eran mujeres y el 21% no caucásicos, el 5% pertenecían a la Categoría C del CDC (SIDA) y el 98% tenían un recuento basal de células CD4+ ≥200 células/mm³; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los pacientes habían estado en tratamiento antirretroviral durante aproximadamente una mediana de 3 años antes del día 1. En torno al 80% tenían prescrito un RBT con INI como tercer agente (principalmente elvitegravir/c) en el basal. En el análisis primario a semana 48, dolutegravir/lamivudina fue no inferior a los RBT, con <1% de los sujetos en ambos grupos en fracaso virológico (ARN VIH-1 ≥50 copias/ml) (Tabla 5). **Tabla 5 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de TANGO a semana 48 (algoritmo *Snapshot*)**

	DTG/3TC N=369	**RBT N=372**
ARN VIH-1 <50 copias/ml	93%	93%
Sin respuesta virológica (≥50 copias/ml)**	<1%	<1%
Diferencia de tratamiento † (Intervalos de confianza 95%)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
Causas de la no respuesta virológica: Datos en ventana y ≥50 copias/ml Discontinuado por falta de eficacia Discontinuado por otros motivos y ≥50 copias/ml Cambio de TAR	 0% 0% <1% 0%	 0% <1% 0% 0%
Sin datos virológicos en la ventana a semana 48 Causas Estudio discontinuado por reacción adversa o muerte Estudio discontinuado por otros motivos Sin datos en la ventana pero continúan en el estudio	7% 3% 3% 0%	6% 3% 3% 0%

* Basado en un margen de no inferioridad del 8%, DTG/3TC es no inferior al RBT en la semana 48 en el análisis secundario (proporción de sujetos que logran ARN VIH-1 plasmático <50 copias/ml).
** Basado en un margen de no inferioridad del 4%, DTG/3TC es no inferior al TBR en la semana 48 en el análisis primario (proporción de sujetos con ARN VIH-1 plasmático ≥50 copias/ml).
† Basado en el análisis estratificado Cochrane-Mantel-Haensezel ajustando por la familia del tercer agente en el basal (IP, ITINN, INI).
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento; RBT = régimen basado en tenofovir alafenamida.

Los resultados del tratamiento entre los grupos del estudio en la semana 48 resultaron similares atendiendo a factores de estratificación, familia del tercer agente basal y en todos los subgrupos por edad, género, raza, recuento de células CD4+ basales, categoría del CDC de la enfermedad del VIH y países. La mediana del cambio desde el inicio en el recuento de CD4+ en la semana 48 fue de 22,5 células por mm³ en sujetos que cambiaron a dolutegravir/lamivudina y 11,0 células por mm³ en pacientes que permanecieron en RBT. A las 96 semanas en el estudio TANGO, la proporción de sujetos con ARN VIH-1 ≥50 copias/ml (*Snapshot*) fue de 0,3% y 1,1% en los grupos de dolutegravir/lamivudina y RBT, respectivamente. Basado en un margen de no inferioridad del 4%, dolutegravir/lamivudina permaneció no inferior al RBT, ya que el límite superior del IC 95% para la diferencia de tratamiento ajustada (-2,0%; 0,4%) fue inferior al 4% para la población ITT-E. El cambio de la mediana con respecto a los recuentos de células T CD4+ basales en la semana 96 fue de 61 células/mm³ en el grupo de dolutegravir/lamivudina y de 45 células/mm³ en el grupo RBT. A las 144 semanas, la proporción de sujetos con ARN VIH-1 ≥50 copias/ml (Snapshot) fue del 0,3% y del 1,3% en los grupos de dolutegravir/lamivudina y RBT, respectivamente. Basado en un margen de no inferioridad del 4%, dolutegravir/lamivudina se mantuvo no inferior al RBT, ya que el límite superior del IC 95% para la diferencia de tratamiento ajustada (-2,4%; 0,2%) fue inferior al 4% para la población ITT-E. El cambio de la mediana con respecto al recuento de células T CD4+ basales en la semana 144 fue de 36 células/mm³ en el grupo de dolutegravir/lamivudina y de 35 células/mm3 en el grupo de RBT. Población pediátrica La eficacia de Dovato, o la combinación doble de dolutegravir más lamivudina (como monofármacos) no se ha estudiado en niños o adolescentes. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Dovato en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento para la infección por el VIH. **5.2 Propiedades farmacocinéticas** Al comparar Dovato frente a la coadministración de 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina se alcanzó la bioequivalencia de dolutegravir respecto a la C_{max}, cuando se administran en ayunas. El AUC_{0-t} de dolutegravir fue un 16% más alta para Dovato que para dolutegravir 50 mg administrado de forma concomitante con lamivudina 300 mg. Este incremento no se considera clínicamente significativo. Al comparar Dovato frente a la coadministración de 300 mg de lamivudina y 50 mg de dolutegravir se alcanzó la bioequivalencia de lamivudina respecto al AUC, cuando se administraron en ayunas. La C_{max} de lamivudina para Dovato fue un 32% mayor que lamivudina 300 mg administrada de forma concomitante con dolutegravir 50 mg. La mayor C_{max} de lamivudina no se considera clínicamente significativa. Absorción Dolutegravir y lamivudina se absorben rápidamente tras la administración oral. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir. La biodisponibilidad absoluta de lamivudina por vía oral en adultos está aproximadamente entre 80% y 85%. Para Dovato, la mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) es 2,5 horas para dolutegravir y 1,0 hora para lamivudina, cuando se administra en ayunas. La exposición a dolutegravir fue generalmente parecida entre sujetos sanos y sujetos infectados por el VIH-1. Tras la administración de dolutegravir 50 mg una vez al día a adultos infectados por el VIH-1, los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario (media geométrica [%CV]) basados en los análisis farmacocinéticos poblacionales fueron $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg.h/mL, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml y C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Tras la administración oral de múltiples dosis de lamivudina 300 mg una vez al día durante siete días, la C_{max} media (CV) en estado estacionario es 2,04 µg/ml (26%) y la media (CV) de $AUC_{(0-24)}$ es 8,87 µg.h/mL (21%). La administración de un solo comprimido de Dovato junto con una comida con un alto contenido en grasa incrementó el $AUC_{(0-\infty)}$ y C_{max} de dolutegravir, en un 33% y 21%, respectivamente, y disminuyó la C_{max} de lamivudina en un 30% respecto a la administración en ayunas. El $AUC_{(0-\infty)}$ de lamivudina no se vio afectada por una comida con alto contenido en grasa. Estas variaciones no son clínicamente significativas. Dovato puede ser administrado con o sin comida. Distribución El volumen aparente de distribución de dolutegravir (Vd/F) es de 17 a 20 l. Estudios con lamivudina intravenosa mostraron que la media del volumen aparente de distribución es 1,3 l/kg. Dolutegravir presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (>99%) *in vitro.* La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La tasa de concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes sanguineos. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo terapéutico y muestra unión limitada a proteínas plasmáticas *in vitro* (<16% - 36% a albúmina sérica). Dolutegravir y lamivudina están presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos naïve bajo una pauta estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentracion de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI_{50}). La tasa media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4

horas de la administración oral fue aproximadamente del 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el LCR de lamivudina o su relación con la eficacia clínica. Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. El AUC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fue del 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en el estado estacionario. El AUC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en el estado estacionario. Biotransformación Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A (9,7% del total de la dosis administrada en un estudio de equilibrio de masas en humanos). Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto originario en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónido de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total). El metabolismo de lamivudina es una ruta menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina tiene lugar predominantemente por excreción renal inalterada. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10 %). Interacciones medicamentosas *In vitro*, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (CI_{50} > 50 µM) de las enzimas del citocromo P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o los transportadores P-gp, BCRP, BSEP, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores (ver sección 4.5). *In vitro,* dolutegravir no fue un sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT 1 humanos. *In vitro,* lamivudina no inhibió ni indujo enzimas del CYP (como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demostró ninguna o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 o MATE2-K. Por tanto, no se espera que lamivudina afecte a las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores. Lamivudina no se metabolizó de manera significativa por enzimas CYP. Eliminación Dolutegravir tiene una semivida terminal de ~ 14 horas. En base al análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) es aproximadamente 1 l/h en pacientes infectados por el VIH. La semivida de eliminación observada de lamivudina es de 18 a 19 horas. Para pacientes que reciben 300 mg de lamivudina una vez al día, la semivida terminal intracelular de lamivudina-TP fue de 16 a 19 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70 %) a través del sistema de transporte catiónico orgánico. Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min requieren una reducción de dosis (ver sección 4.2). Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s) En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con dolutegravir en monoterapia (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log10 en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días tras la última dosis en el grupo de 50 mg. Poblaciones especiales de pacientes *Niños* La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (12 a 17 años de edad) infectados por el VIH-1 y pretratados con antirretrovirales mostró que una dosis diaria de dolutegravir 50 mg da lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día. Los datos disponibles en adolescentes que reciben una dosis diaria de 300 mg de lamivudina son limitados. Los parametros farmacocinéticos son comparables a los notificados en adultos. *Pacientes de edad avanzada* El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir. Los datos farmacocinéticos para dolutegravir y lamivudina en sujetos de >65 años de edad son limitados. *Insuficiencia renal* Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos de manera independiente para dolutegravir y lamivudina. El aclaramiento renal del principio activo inalterado es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min). No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) y los controles sanos emparejados. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición. Se ha observado que en estudios con lamivudina las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con insuficiencia renal, debido al descenso del aclaramiento. Basándose en los datos de lamivudina, no se recomienda el uso de Dovato en pacientes con una aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. *Insuficiencia hepática* Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos de manera independiente para dolutegravir y lamivudina. Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Mientras que la concentración total dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de dolutegravir. Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave muestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada significativamente por la disfunción hepática. *Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos* No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas que metabolizan fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa. En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un aclaramiento de dolutegravir un 32% más bajo y un AUC un 46% superior en comparación a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41). *Género* Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos clínicos donde dolutegravir o lamivudina se administró a adultos en combinación con otros antirretrovirales no mostraron ningún efecto clínicamente relevante del género sobre la exposición a dolutegravir o lamivudina. No hay evidencia de que sea necesario un ajuste de dosis de dolutegravir o lamivudina según los efectos del género en los parámetros PK. *Raza* Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos clínicos donde dolutegravir se administró a adultos en combinación con otros antirretrovirales no mostraron ningún efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir tras la administración oral de una dosis única a sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (Estados Unidos). No hay evidencia de que sea necesario un ajuste de dosis de dolutegravir o lamivudina en base a los efectos de la raza en los parámetros PK. *Coinfección por Hepatitis B o C* Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección por el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos con coinfección por hepatitis B son limitados (ver sección 4.4). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** No hay datos disponibles sobre los efectos de la combinación de dolutegravir y lamivudina en animales. Carcinogénesis y mutagénesis Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo de micronúcleos en roedores *in vivo.* Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos en bacterias, pero consistente con otros análogos de nucleósido, inhibe la replicación del ADN celular en ensayos con mamíferos *in vitro* como el ensayo de linfoma en ratón. Los resultados de dos ensayos *in vivo* de micronúcleos en rata con lamivudina fueron negativos. Lamivudina no mostró ninguna actividad genotóxica en los estudios *in vivo.* El potencial carcinogénico de la combinación de dolutegravir y lamivudina no ha sido analizado. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas. En los estudios por vía oral de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones, lamivudina no mostró potencial carcinogénico. Estudios de toxicología reproductiva En estudios de toxicología reproductiva en animales, se demostró que dolutegravir y lamivudina atraviesan la placenta. La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (37,2 veces la exposición clínica humana de 50 mg basado en las AUC tras la administración de una dosis única en ayunas).La administración oral de dolutegravir en conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,55 veces la exposición clínica humana de 50 mg basado en las AUC tras la administración de una dosis única en ayunas). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/ micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,55 veces la exposición clínica humana de 50 mg basada en las AUC tras la administración de una dosis única en ayunas). Los estudios realizados en animales con lamivudina mostraron que no era teratogénica, pero hubo indicaciones de un aumento en las muertes embrionarias tempranas de conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. No se observó un efecto similar en ratas incluso con exposiciones sistémicas muy altas. Estudios de fertilidad realizados en ratas, han mostrado que dolutegravir o lamivudina no tiene ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras. Toxicidad a dosis repetidas Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad tras dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 28,5 y 1,1 veces la exposición clínica humana de 50 mg tras la administración de una dosis única en ayunas basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m² son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica total diaria de 50 mg. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Núcleo del comprimido Celulosa microcristalina Carboximetilalmidón sódico Estearato de magnesio Manitol (E421) Povidona (K29/32) Fumarato estearilo de sodio Recubrimiento del comprimido Hipromelosa (E464) Macrogol Dióxido de titanio (E171) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** Frasco: 3 años. Blíster: 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Frasco: Frascos blancos y opacos de polietileno de alta densidad (por sus siglas en inglés HDPE) dotados con cierres a prueba de niños de polipropileno y una lámina de polietileno termosellado por inducción. Cada envase consta de un frasco que contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Los envases clínicos contienen 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30, en frasco). Blíster: Tiras de blíster de poli(clorotrifluoroetileno) (PCTFE), laminadas por ambas caras con una película de cloruro de polivinilo (PVC), selladas con una lámina de aluminio a prueba de niños usando una laca termosellable. Cada envase de 30 comprimidos recubiertos con película consta de cuatro blísteres con 7 comprimidos recubiertos con película y un blíster con 2 comprimidos recubiertos con película. Los envases clínicos contienen 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30, en blíster). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Países Bajos **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/19/1370/001 EU/1/19/1370/002 EU/1/19/1370/003 EU/1/19/1370/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 1 de julio de 2019 Fecha de la última renovación: 21 de marzo de 2024 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 03/2024 **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento de Uso Hospitalario **Dovato 50 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 726336)** P.V.L.: 637,74€ P.V.P.: 693,65€ P.V.P. IVA: 721,40€ **Dovato 50 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos en blíster (C.N. 763454)** P.V.L. : 637,74 € P.V.P.: 693,65 € P.V.P. IVA: 721,40 € La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.