



Antirretroviral inhibidor de la integrasa. Bajo perfil de interacciones medicamentosas y excelente tolerancia. Está indicado para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Presenta una alta barrera a las resistencias.

## **USO CLÍNICO**

- Infección por VIH en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años (**A**).
- Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en niños menores de 6 años y peso corporal mayor a 15 kg, tanto en terapia de inicio como de simplificación (**E: off-label**).
- Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en neonatos mayores de 4 semanas de vida y peso corporal mayor a 3 kg (**E: off-label**).

### **Asociaciones comercializadas en comprimido único:**

- Dolutegravir/lamivudina 50/300 mg comprimido: tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el VIH y que pesen al menos 40 kg (**A**).
- Dolutegravir/abacavir/lamivudina 50/600/300 mg comprimido: tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el VIH y que pesen al menos 40 kg (**A**).

En el momento actual no hay suficiente información para recomendar su uso en biterapia en niños menores de 12 años y con un peso corporal menor de 40 kg.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

**Adolescentes mayores de 12 años (con peso  $\geq 40$  kg) sin resistencias a los inhibidores de la integrasa:** 50 mg una vez al día.

**Niños de 6 a 12 años de edad (con peso  $\geq 15$  kg) sin resistencias a los inhibidores de la integrasa:**

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dosis</b>
15 a <20 kg	20 mg una vez al día (2 comprimidos de 10 mg)
20 a <30 kg	25 mg una vez al día
30 a <40 kg	35 mg una vez al día (comprimidos de 25 mg + 10 mg)
$\geq 40$ kg	50 mg una vez al día

**Niños de más de 4 semanas de vida y peso de al menos 3 kg (con peso inferior a 15 kg)** (aprobado en la FDA, comprimidos dispersables no comercializados en España) (**E: off-label**):

Peso corporal (kg)	Dosis
3 a <6 kg	5 mg una vez al día (comprimido dispersable)
6 a <10 kg	15 mg una vez al día (comprimido dispersable)
10 a <14 kg	25 mg una vez al día (comprimido dispersable)

En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, no hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños ni adolescentes.

Puede tomarse con o sin alimentos. En pacientes con dificultades para tragar comprimidos enteros, los comprimidos de 10, 25 o 50 mg pueden ser partidos por la mitad o triturados (añadiendo pequeñas cantidades de comida semisólida o líquida) y ser ingeridos inmediatamente.

**Nota:** estas dosis hacen referencia a los comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos dispersables tienen una biodisponibilidad en adultos 60-80% mayor a la de los comprimidos recubiertos, por lo que las dosis no pueden compararse directamente.

#### **Insuficiencia hepática:**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child Pugh). No está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### **Insuficiencia renal:**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en pacientes en diálisis.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Administración concomitante con dofetilida.

### **PRECAUCIONES**

- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, y se caracterizaron por erupción, síntomas constitucionales y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves. En estos casos, se recomienda retirar del fármaco.
- Se han notificado casos de depresión, con ideación suicida. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad mental.
- Se ha descrito una incidencia aumentada de defectos del tubo neural en mujeres que recibieron dolutegravir en periodo periconcepcional. Debe evitarse durante el primer trimestre del embarazo.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

**Con datos específicos en niños. Se presentan los más frecuentes en población adulta, ya que no hubo diferencias.** Se describen los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica. Para el resto, consultar la ficha técnica.

- Muy frecuentes: cefalea, náuseas, diarrea.
- Frecuentes: mareos, vómitos, dolor abdominal, erupción, prurito, alteración de enzimas hepáticas, síntomas neuropsiquiátricos (depresión, ideas suicidas, etc.), especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Síndrome de reconstitución inmune (IRIS por sus siglas en inglés) más frecuentes en pacientes con enfermedad avanzada que inician tratamiento.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- El dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir. La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir.
- El dolutegravir no induce ni inhibe las enzimas del citocromo P450 ni la glucoproteína P.
- La rifampicina, tipranavir y efavirenz son inductores de UGT1A1. Pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, y con ello su eficacia terapéutica. En adultos se recomienda aumentar la dosis a 50 mg/12 h y en niños administrar cada 12 h la dosis diaria calculada por peso.
- La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos, como los que contienen calcio y aluminio (tomarlos distanciados por varias horas).
- Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina y primidona) pueden reducir las concentraciones de dolutegravir. Contraindicadas las combinaciones con estos fármacos.
- Multivitaminas o minerales: puede aumentar las concentraciones de dolutegravir. Es necesario separar las administraciones de dolutegravir, al menos, 6 horas.
- Dofetilida.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** consultar ficha técnica del medicamento.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Ficha técnica Dovato® Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 31/03/2020]. Disponible en:

<https://cima.aemps.es/cima>

- Ficha técnica Tivicay®. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 08/03/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113892001/FT\\_113892001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113892001/FT_113892001.html)
- Ficha técnica Triumeq®. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 13/03/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114940001/FT\\_114940001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114940001/FT_114940001.html)
- Bollen P, Turkova A, Mujuru H, *et al.* Adult dolutegravir 50 mg film-coated tablets in children living with HIV weighing 20 to <25 kg. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2019. Seattle, WA: 2019.
- Organización Mundial de la Salud. Policy update: update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens, HIV treatment. 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>
- Pannel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. National Institute of Health. Bethesda, MD. Septiembre, 2019. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv/435/dolutegravir>
- Parasrampur R, Adkison K, Wolstenholme A, *et al.* Comparison of relative bioavailability of tivicay Immediate release and dispersible pediatric tablets to immediate release tivicay adult tablets. Presented at 19<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy. Baltimore, Maryland: 2018.
- Ruel T, Acosta E, Singh RP, *et al.* Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to <6 years old. 24<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI). Abstract 806. Seattle, Washington: 2017.
- Viani RM, Alvero C, Fenton T, *et al.* Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: Forty-eight-week results from IMPAAT P1093. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:1207-13.
- Wiznia A, Alvero C, Fenton T, *et al.* IMPAAT 1093: Dolutegravir in 6- to 12 year-old HIV-infected children: 48-week results. 23<sup>rd</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI). Abstract 816. Boston, Massachusetts: 2016.
- Zash R, Holmes L, Diseko M, *et al.* Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):827-840.

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**