

Benjor®

Dolutegravir

50 mg



Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto de Benjor® contiene: Dolutegravir 50,0 mg (como Dolutegravir Sódico 52,6 mg).
Excipientes: polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, manitol, almidón glicolato de sodio, estearil fumarato de sodio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenoglicol, talco.
Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

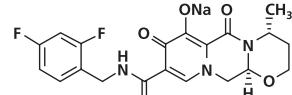
Antiviral de acción directa, para uso sistémico.
Código ATC J05AX12.

INDICACIONES Y USO
Benjor® está indicado en pacientes adultos y niños mayores de 12 años y con un peso de al menos 40 kg, en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Benjor® contiene Dolutegravir sódico, un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (In) del VIH. El nombre químico del Dolutegravir sódico es (4R,12aS)-9-[[2-(4-metilo-6,8-dioxo-3,4,6,8,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2',4;5]pirazin [2,1-b][1,3]Oxazin -7-olato)sodio]. La fórmula empírica es $C_{20}H_{24}F_3N_3Na$, y el peso molecular es de 441,36 g/mol.

Su fórmula estructural es la siguiente:



Dolutegravir sódico es un polvo blanco a amarillo claro y es ligeramente hidrosoluble.

Mecanismo de acción

Dolutegravir es un agente antiviral contra el VIH. Dolutegravir inhibe la integrasa de 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 viral.

Farmacodinámica

La administración de Dolutegravir en monoterapia a pacientes infectados por VIH-1 demostró actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis. El tiempo medio de disminución del ARN del VIH-1 desde la visita basal al día 11 fue 1,5, 2,0 y 2,5 log₁₀ para Dolutegravir 2 mg, 10 mg y 50 mg una vez al día, respectivamente. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días luego de la última dosis en el grupo con 50 mg.

Efectos sobre el electrocardiograma: No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis aproximadamente 3 veces superiores a la dosis clínica (de 50 mg).

Efectos sobre la función renal: De la evidencia publicada hasta la fecha se observa una disminución de la depuración de creatinina (descenso del 9% y del 13 % con 50 mg una vez al día y 50 mg dos veces al día respectivamente). Sin efectos significativos sobre la tasa real de filtración glomerular (determinada por la depuración del fármaco trazador iohexol) ni sobre el flujo plasmático renal efectivo (determinado por la depuración del fármaco trazador para-amino hipuro) en comparación con el placebo.

Propiedades Farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de Dolutegravir fueron evaluadas en pacientes adultos sanos y en pacientes adultos infectados por el VIH-1. La exposición a Dolutegravir fue generalmente similar entre los pacientes sanos y los pacientes infectados por el VIH-1. La exposición no lineal de Dolutegravir luego de administrar 50 mg dos veces al día comparado con 50 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 se atribuyó al uso de inducторs metabólicos en los regímenes antirretrovirales de base de los pacientes que recibían Dolutegravir 50 mg dos veces al día en los estudios clínicos. En estos estudios, Dolutegravir se administró independientemente de los alimentos.

Tabla 1. Cálculos de los parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir en estado de equilibrio en adultos infectados por el VIH-1

	AUC (0-24) (mcg.h/ml)	C _{máx}	C _{min}
50 mg 1 vez al día Media geométrica (% CV)	53,6 (27)	3,67 (20)	1,11 (46)
50 mg 2 veces al día Media geométrica (% CV)	75,1 (35)	4,15 (29)	2,12 (47)

El Coeficiente de variación entre sujetos (CV_b) para el AUC y la C_{máx} osciló entre el 20 y 40% y para C_t desde el 30 al 65%. La variabilidad entre sujetos de la PK fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intra sujeto (CV_w) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Absorción
Las concentraciones plasmáticas máximas luego de la administración oral de Dolutegravir se observaron 2 a 3 horas post-dosis. 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_{máx} y C_{24h}. 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 glicoproteína P *in vitro*. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de Dolutegravir.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral
Dolutegravir puede tomarse con o 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 o alto aumentaron el AUC(0-∞) de Dolutegravir un 33%, 41% y 66%, aumentaron la C_{máx} un 46%, 52% y 67% y prolongaron la T_{máx} hasta 3, 4 y 5 horas con respecto a las 2 horas en condiciones de ayuno, respectivamente.

Distribución
Dolutegravir se une ampliamente (mayor o igual a 98,9%) a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir.

El volumen de distribución aparente (V_{d/F}) luego de la administración de 50 mg una vez al día es de 17,4 l.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): 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 post-dosis (Dolutegravir 50 mg 1 vez al día) luego de 16 semanas de tratamiento (evaluada en 12 pacientes sin tratamiento previo tratados con Dolutegravir más abacavir/lamivudina). No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

Tracto genital: Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El AUC fue de un 7% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

Metabolismo y eliminación: Dolutegravir se metaboliza principalmente a través del UGT1A1 (uridina difosfato glucuronosil transferasa) y cierta contribución del CYP3A. 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 éster de glucurónico de Dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por la oxidación en el carbono benzoílico (3,0% de la dosis total) y su producto hidrolítico de N-deacualización (3,6% de la dosis total). La eliminación renal del fármaco intacto fue baja (menos del 1% de la dosis). Dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y una depuración aparente (CL/F) de 1,0 l/h.

Actividad antiviral en cultivos celulares: Dolutegravir demostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje con valores medios de C₅₀ 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 aisamientos clínicos, Dolutegravir demostró actividad antiviral contra 13 aisamientos clínicamente diversos de subtipos B con una C₅₀ media de 0,52 nM. Dolutegravir demostró actividad antiviral en cultivos celulares contra un panel de aisamientos clínicos de VIH-1 (3 en cada grupo de subtipos M: A, B, C, D, E, F y G en el grupo O) con valores de C₅₀ entre 0,02 nM y 2,14 nM para el VIH-1. Los valores de C₅₀ de Dolutegravir contra 3 aisamientos 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: No se observó efecto antagonista entre Dolutegravir y otros antivirales como: raltegravir (In), efavirenz o nevirapina (INTI); abacavir o estavudina (IP); maraviroc (antagonista de receptorCCR5) o el inhibidor de fusión enfuvirtida. Tampoco se observó efecto antagonista entre Dolutegravir y dafenvir (inhibidor de la transcriptasa inversa del VHB) y tampoco la ribavirina tuvo efecto aparente sobre la actividad de Dolutegravir.

Resistencia: 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 aminocídicas E92Q, G118R, S153F o Y, G193E y R263K, que confirieron una menor susceptibilidad de hasta 4 veces a Dolutegravir. El pasaje de virus mutantes que contenían sustituciones en Q148 o 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, E138K, G140S y M154I. El pasaje de virus mutantes que contenían G140S y Q148H seleccionó las mutaciones L74M, E92Q y N155H.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Benjor® debe ser prescripto por médicos con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Forma de administración: los comprimidos de Benjor® son de administración oral. Benjor® puede tomarse con o sin alimentos. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, Benjor® debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148).

Posología sugerida en pacientes adultos según población:

- Pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia documentada o sospecha clínica de resistencia a los inhibidores de la integrasa: 1 comprimido de 50 mg de Benjor®, una vez al día, por vía oral.
- En esta población cuando se administre junto con otros medicamentos (por ej. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rilpivirina), se debe administrar Dolutegravir dos veces al día.
- Pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la integrasa (documentada o con sospecha clínica): 1 comprimido de 50 mg de Benjor®, dos veces al día, por vía oral. (Dosis total diaria 100 mg).
- En presencia de resistencia documentada que incluye Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, la modificación sugiere que se puede considerar una dosis mayor para pacientes con opciones de tratamiento limitadas (menos de 2 agentes activos) debido a la resistencia multi clase avanzada.

La decisión de utilizar Dolutegravir para tales pacientes debe ser considerada en base al patrón de resistencia a la integrasa.

Posología sugerida en pacientes pediátricos (adolescentes de 12 años y mayores):

- Pacientes pediátricos (a partir de los 12 años y con un peso de al menos 40 kg) infectados por el VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, la dosis sugerida de Benjor® es de 1 comprimido de 50 mg administrados por vía oral una vez al día.

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

Omisión de dosis:

Si un paciente olvida una dosis, debe tomarla tan pronto como lo recuerde. Si no lo recuerda, si faltan 4 horas para la próxima dosis, debe saltar la dosis olvidada y volver a su cronograma habitual. No se debe duplicar la dosis siguiente ni tomar dosis mayores a las prescritas.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada: Existen pocos datos disponibles sobre el uso de Dolutegravir en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal:

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

No se dispone de datos en sujetos en diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C); por lo tanto, no se recomienda el uso de Benjor® en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica:

La presente formulación de Benjor® es apta para niños mayores de 12 años y con un peso mayor o igual a 40 kg. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de Dolutegravir en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de la integrasa.

CONTRAINDICACIONES

Benjor® está contraindicado en:

- Pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a Dolutegravir (ver Advertencias) o a alguno de los excipientes de la presente formulación.
- Pacientes que reciben dofetilida debido a la posibilidad de concentraciones plasmáticas elevadas de dofetilida y al riesgo de eventos serios y/o potencialmente fatales (ver Indicaciones).

ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad:

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea, síntomas constitucionales y en ocasiones disfunción orgánica, incluyendo daño hepático. Estos eventos fueron informados en menos del 1% de los pacientes que recibieron Dolutegravir en estudios clínicos Fase 3. Si apareceran signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (como por ejemplo alguna de las siguientes: erupción cutánea severa o erupción cutánea acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas o descamación cutánea, ampollas o lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad respiratoria), suspender Benjor® y otros agentes sospechosos de inmediato. Se debe vigilar el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas y bilirrubina, y debe iniciarse un tratamiento apropiado. La demora en suspender el tratamiento con Benjor® u otros agentes sospechosos luego del inicio de la hipersensibilidad podría causar reacciones potencialmente fatales. Benjor® está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad previas a Dolutegravir.

PRECAUCIONES

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

Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés:

La actividad de Dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Por tanto, la decisión de usar Dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe considerar este aspecto. Es incierta la medida en que Dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo Dolutegravir, se ha reportado síndrome de reconstitución inmune. En pacientes con VIH que presentan deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar tratamiento antirretroviral combinado, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y producir situaciones clínicas graves o empeoramiento de síntomas (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis), los cuales pueden requerir evaluaciones y tratamientos adicionales. También se han notificado 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.

En algunos pacientes coinfecados con Hepatitis B y/o C se observan aumentos en las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con reconstitución inmune. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática y a su vez iniciar o mantener un tratamiento eficaz para hepatitis B (según pautas nacionales) cuando se comience un tratamiento basado en Dolutegravir en pacientes coinfecados con hepatitis B.

Infecciones oportunistas:

Se debe advertir a los pacientes que ni los tratamientos antirretrovirales, ni Dolutegravir curan la infección por el VIH, por lo que podrían desarrollarse 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.

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 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.

Dolutegravir-Lamivudina:

El esquema posológico de dos fármacos, Dolutegravir 50 mg una vez al día y lamivudina 300 mg una vez al día, sólo es adecuada para el tratamiento de la infección por VIH-1 siempre que no se conozca ni se sospeche de una resistencia a los inhibidores de la integrasa o a la lamivudina.

INTERACCIONES

Recuerde: Se deben evitar todos los factores que disminuyan la exposición a Dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante de medicamentos que reducen la exposición a Dolutegravir (por ejemplo: antárticos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), tipranavir/ritonavir, rilpivirina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiépilepticos).

Metformina: Dolutegravir aumenta 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 o interrumpe la administración concomitante de Dolutegravir con metformina. La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto, es importante monitorizar la función renal cuando se administra en forma concomitante con Dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina estadio 3a [ClCr 45 – 59 ml/min]) y se recomienda unaestrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de Dolutegravir

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

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

Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C _{t4} ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _t ↑ 37% Telaprevir ↔ (controles históricos) (inh enz. CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 3% C _t ↑ 8% Boceprevir ↔ (controles históricos)	No es necesario ajuste de dosis.
Dadatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Dadatasvir ↔	Dadatasvir no modificó la concentración plasmática de Dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática dadatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes		
Antiarrítmicos	Dofetilida ↑ (No estudiado, potencial aumento mediante la inhibición del transportador OCT2)	La administración concomitante de Dolutegravir y dofetilida está contraindicada debido a la potencial toxicidad, amenazante para la vida, causada por la alta concentración de dofetilida.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	La dosis recomendada en adultos de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los IIN se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina.
Oxcarbazepina Fenoína Fenobarbital	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)	Evitar la administración concomitante ya que no existen datos suficientes.
Agentes antimicóticos azoles		
Ketocomazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado. No existen datos sobre los efectos de Dolutegravir en la fertilidad humana masculina o femenina.
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan	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)	Evitar la administración concomitante ya que no existen datos suficientes.
Antiácidos y suplementos		
Antiácidos que contengan aluminio / magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de Dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C _{t4} ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de Dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C _{t4} ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de Dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Multivitaminicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C _{t4} ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Corticosteroides		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.

Antidiabéticos		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de Dolutegravir 1 vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de Dolutegravir 2 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 interrumpe la coadministración de Dolutegravir con metformina. Considerar limitar la dosis diaria total de metformina a 1000 mg. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con Dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina. Ante la suspensión de Dolutegravir, considerar ajuste de metformina.
Antimicobacterianos		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina en la ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación.
Rifabutina		
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis.
Anticonceptivos orales		
Ethinodiol (EE) y Norelgestrona (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinamia de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesteron. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con Dolutegravir.
Analgésicos		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos.

• Trastornos musculosqueléticos: Poco frecuentes: artralgia y mialgia.

• Exploraciones complementarias: Frecuentes: aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST), aumento de creatinofosfocinasa (CPK). También se describieron incrementos del colesterol, triglicéridos, hiperglucemia, aumentos de lipasa y neutropenia.

Se describe a continuación las siguientes reacciones adversas seleccionadas:

Anomalías de laboratorio: está reportado que Dolutegravir incrementa la creatinina sérica por inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular. Los aumentos de la creatinina se observaron desde las primeras 4 semanas de tratamiento con Dolutegravir y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el momento inicial de 9,96 µmol/L después de 48 semanas. Los aumentos de creatinina fueron comparables con varios tratamientos de base. Estos cambios no se consideran relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Coinfección con Hepatitis B o C: en general, el perfil de seguridad en pacientes coinfecctados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. En algunos sujetos coinfecctados con hepatitis B y/o C se observaron aumentos en las analíticas hepáticas consistentes con un síndrome de reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con Dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado.

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

Experiencia pos-comercialización: Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a Dolutegravir.

SOBREDOSIFICACIÓN: La información limitada en voluntarios sanos con dosis únicas altas (250 mg) no reveló síntomas ni signos específicos, aparte de los conocidos en reacciones adversas. 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, conciliar al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez; Tel. (011) 4962-6666/2247. - Hospital A. Posadas; Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777. - Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160. - Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.

- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelve a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Benjor® y para qué se utiliza?
2. ¿Cuál es la composición de Benjor®?
3. ¿Qué debe saber antes de utilizar Benjor®?
4. ¿Cómo utilizar Benjor®?
5. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Benjor®?
6. ¿Cómo se presenta Benjor®?
7. ¿Qué es Benjor® y para qué se utiliza?

Benjor® contiene Dolutegravir, un medicamento antirretroviral, que se utiliza para el tratamiento de pacientes con infección de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). Benjor® está indicado en pacientes adultos y niños mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg para tratar la infección por VIH. Benjor® se usa en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Benjor® reduce la cantidad de virus VIH en su cuerpo, manteniéndolo en un nivel bajo. Como resultado, también aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones. Benjor® no cura la infección por VIH.

2- ¿Cuál es la composición de Benjor®?

Este comprimido recubierto de Benjor® contiene: Dolutegravir 50,0 mg (como Dolutegravir Sódico 52,6 mg). Excipientes: polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, manitol, almidón glicolato de sodio, estearil fumarato de sodio, colorante amarillo de óxido de hierro (C177492), alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenoglicol, talco. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

3- ¿Qué debe saber antes de utilizar Benjor®?

¿Qué personas no deberían utilizar Benjor®?

No utilice Benjor® si es alérgico a algún medicamento que contenga Dolutegravir o alguno de los componentes de la formulación. No utilice Benjor® si está en tratamiento con Dofetilida (medicamento para tratar afecciones del corazón en las que cambia el ritmo cardíaco). Tomar Dolutegravir junto a dofetilida puede producir efectos adversos con potencial riesgo de vida.

¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con Benjor®?

Antes de iniciar el tratamiento con Benjor® Ud. debe conocer:

- Que algunas personas que toman medicamentos para la infección por VIH desarrollan otros trastornos que pueden ser graves. Estos incluyen: - Síntomas de infección e inflamación: - Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas en los huesos. - Lea la sección 5, sobre posibles efectos adversos y problemas de los signos y síntomas que podría padecer.
- Benjor® no cura la infección por VIH ni el SIDA, por lo que puede seguir presentando enfermedades asociadas a la infección por VIH, incluidas las enfermedades oportunistas.
- Mientras esté tomando Benjor® puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.
- Este tratamiento antirretroviral, como todos, requiere supervisión médica. No deje de asistir a las visitas pautadas.

Antes de utilizar Benjor® su médico debe conocer:

- Si Ud. alguna vez tuvo una reacción alérgica a Dolutegravir o a algún fármaco que lo contenga.
- Si tiene o tiene problemas hepáticos, incluyendo infección por hepatitis B o C.
- Sus antecedentes sobre enfermedades.
- Si Ud. está embarazada o planea quedar embarazada. Consulte a su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Dolutegravir.

Tomar Dolutegravir en el momento de quedar embarazada o durante las primeras 12 semanas de embarazo puede aumentar el riesgo de un defecto de nacimiento espina bífida (una malformación de la médula espinal) u otros similares denominados defecto del tubo neural. Si tiene posibilidad de quedar embarazada mientras está tomando Benjor® se recomienda que utilice un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, como los orales (píldoras) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones) para evitar el embarazo. Si Ud. queda embarazada durante el tratamiento, comuníquelo a su médico. Se recomienda a las mujeres que quedan embarazadas durante el tratamiento con Benjor® se comuniquen con Farmacovigilancia de Laboratorio Elea Phoenix al teléfono 0800-333-3532.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de Dolutegravir se basa en los datos agrupados de ensayos clínicos en los pacientes no tratados previamente, pacientes previamente tratados no expuestos a inhibidores de la integrasa y pacientes con fracaso del tratamiento previo, que incluía un inhibidor de la integrasa (incluyendo resistencia a los inhibidores de la integrasa). La reacción adversa más grave, vista en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves. En los ensayos clínicos la tasa de discontinución debida a eventos adversos fue <4%. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron náuseas (13%), diarrea (18%) y cefalea (13%). El perfil de seguridad fue similar en las distintas poblaciones de tratamiento mencionadas anteriormente. Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con Dolutegravir, se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ≥1/10, frecuentes ≥1/100 a <1/10, poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100, raras ≥1/10.000 a <1/1.000, muy raras <1/10.000.

- **Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuentes: hipersensibilidad, síndrome de reconstitución inmune.
- **Trastornos psiquiátricos:** Frecuentes: insomnio, sueños anormales, depresión, ansiedad. Poco frecuentes: ideas o intentos de suicidio (principalmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica).
- **Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: mareo.
- **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: náuseas, diarrea. Frecuentes: Vómitos, flatulencia, dolor abdominal alto, dolor abdominal, molestia abdominal.
- **Trastornos hepatobiliares:** Poco frecuentes: hepatitis. Raras: fallo hepático agudo.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: erupción, prurito.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuentes: fatiga.

• Medicamentos para tratar la epilepsia o convulsiones: Oxcarbacepina, Fenitoína, Fenobarbital, Carbamazepina. Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la depresión.

• Rifampicina para tratar la tuberculosis y otras infecciones bacterianas. Si no está seguro si su medicamento es uno de los enumerados arriba, consulte a su médico o farmacéutico. Conozca los medicamentos que usted toma. Conserva una lista de ellos para mostrársela a su médico o farmacéutico cuando adquiera un nuevo medicamento.

Antes de utilizar este medicamento recuerde: este medicamento requiere supervisión médica. Concurre a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso. Benjor® podría hacer que reduzca su atención o hacer que se sienta mareado. No conduza ni maneje maquinaria mientras esté en tratamiento a menos que esté seguro que no le afecta.

4- ¿Cómo se utiliza Benjor®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Tome Benjor® exactamente como se lo indique su médico. Benjor® es de administración oral, con un poco de líquido, con o sin almíbar. Es recomendable tomar Benjor® en el mismo horario, todos los días. No omita ninguna dosis. La dosis recomendada para adultos y niños mayores de 12 años con un peso mayor o igual a 40 kg es de 1 (un) comprimido de 50 mg, 1 (una) vez al día. Algunas situaciones particulares pueden requerir mayor dosis (su médico indicará el esquema posológico de cada paciente); en casos de que esté tomando algunos otros medicamentos la dosis es de 1 (un) comprimido, 2 (dos) veces al día. Traigue el comprimido con poco de líquido. Benjor® se puede tomar con o sin almíbar. Si no come bálsamo ni dejé de tomar Benjor® sin consultarle previamente con su médico. Si olvida una dosis de Benjor®, tómela tan pronto como lo recuerde. Si esto ocurre dentro de las 4 horas de su próxima dosis, tome 2 dosis al mismo tiempo. Si no está seguro acerca de cómo hacer, llame a su médico. Anticíos: los anticíos, utilizados para tratar la indigestión y el ardor de estómago, pueden interrumpir la absorción de Benjor® en su cuerpo y hacer que éste sea menos eficaz. No tome un anticíos durante las 6 horas anteriores de tomar Benjor®, ni hasta 2 horas después de tomarlo. Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, si pueden tomarse al mismo tiempo que Benjor®. Consulte con su médico sobre que medicamentos contra la acidez puede tomar con Benjor®. Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos: los suplementos de calcio, los suplementos de hierro o los preparados multivitamínicos pueden interrumpir la absorción de Benjor® en su cuerpo y hacer que éste sea menos eficaz. No tome un suplemento de calcio o un suplemento de hierro o preparados multivitamínicos durante las 6 horas previas a la toma de Benjor® o hasta por lo menos 2 horas después de tomarlo. Consulte a su médico para que le aconseje sobre cómo tomar suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos con Benjor®.

• Si toma más Benjor® de lo debido, llame a su médico o concorra a la guardia del hospital más cercano de inmediato. Permanezca bajo el cuidado de un médico mientras toma Benjor®.

5- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos o indeseables?

Al igual que todos los medicamentos, Benjor® puede producir efectos adversos serios, incluyendo:

- Reacciones alérgicas. Si desarrolla una erupción cutánea, llame a su médico de inmediato, procure atención médica, es probable que su médico le indique dejar de tomar Benjor® si Ud.: Desarrolla una erupción cutánea con cualquiera de los siguientes signos o síntomas:
 - Fiebre (alta temperatura) - Sensación de malestar general - Cansancio extremo, fatiga - Hinchazón de la boca, cara, labios o lengua - Dolores musculares o articulares - Ampollas o úlceras en la boca - Ampollas o descamación de la piel - Enrojecimiento o hinchazón de los ojos - Dificultad respiratoria.
 - Los efectos adversos muy frecuentes, que o pueden afectar a más de 1 cada 10 personas que reciben Dolutegravir son: - Náuseas
 - Diarrea - Dolor de cabeza.
- Efectos adversos frecuentes (hasta 1 cada 10 personas) • Erupción cutánea - Prurito, picazón • Vómitos - Dolor de estómago (abdominal) - Molestias en el estómago - Dificultad para dormir (insomnio) - Mareo - Sueños anormales - Depresión (tristeza profunda y falta de autoestima) - Ansiedad - Cansancio, o falta de energía (fatiga) - Gases (flatulencia) - Cambios en valores de análisis de laboratorio: aumento de los valores de enzimas del hígado, aumento del nivel de las enzimas producidas por los músculos.
- Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): • inflamación del hígado (hepatitis) - intento de suicidio* - pensamientos suicidas* - dolor articular - dolor muscular.
- (*) especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental.
- Efectos adversos raros (Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): - insuficiencia hepática (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos y orina inusualmente oscura).

Síntomas de infección e inflamación: las personas con infección por el VIH avanzada (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (infecciones oportunistas). Tales infecciones pueden haberse desarrollado de manera "silenciosa", no siendo detectadas por el sistema inmunitario debilitado antes de que el tratamiento se iniciara. Después de iniciar el tratamiento, el sistema inmunitario se vuelve más fuerte y puede luchar contra estas infecciones, lo que puede causar síntomas de infección e inflamación. Los síntomas generalmente incluyen fiebre, además de algunos de los siguientes: • dolor de cabeza - dolor de estómago - dificultad para respirar. En casos raros, como el sistema inmunitario se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (trastornos autoinmunitarios). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o rápidos) o temblores - hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento) - debilidad
- que empieza en las manos y pies y asciende hacia el tronco del cuerpo. Si tiene cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores: consulte a su médico inmediatamente. No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH desarrollan osteonecrosis. En esta afección, partes del tejido óseo muere debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección: si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo • si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides • si beben alcohol • si su sistema inmunitario está muy debilitado • si tienen sobrepeso. Los signos de la osteonecrosis incluyen: • rigidez en las articulaciones • molestias y dolores en las articulaciones (especialmente en la cadera, rodilla u hombro) • dificultad de movimiento. Si nota alguno de estos síntomas comuníquelo a su médico. Informe a su médico sobre cualquier efecto colateral que le cause molestias o que no mejore. Estos no son todos los efectos adversos posibles de Dolutegravir. Para mayor información, consulte a su médico o farmacéutico. Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Farmacovigilancia de Laboratorio Elea Phoenix al 0800-333-3532.

• ¿Qué hacer ante una sobredosificación?

Ante la ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual concorra al lugar más cercano de asistencia médica (concurre al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800

