

el farmacéutico hospitales

www.elfarmacuticohospitales.es

nº 213 | Noviembre 2018

EN PROFUNDIDAD

- 4 Actualización de las recomendaciones sobre el manejo del tratamiento antirreumático en el perioperatorio de la cirugía de artroplastia de cadera y rodilla
- 13 Eficacia del tratamiento con tamsulosina en la eliminación de cálculos uretrales
- 22 Formulación magistral y excipientes en pediatría

ENTREVISTA

- 29 Juan Muñoz Moreno

LOS EXPERTOS OPINAN EN MIELOMA MÚLTIPLE

- 30 Tratamiento del mieloma múltiple. Comentario Estudio POLLUX
- 33 Tratamiento del mieloma múltiple. Comentario Estudio CASTOR
- 35 Tratamiento del mieloma múltiple. Posología de daratumumab en mieloma múltiple en recaída

¡Entrega de premios!

La **SEFH** junto con **Laboratorios Farmacéuticos Rovi** entregarán los premios de la “**II Convocatoria de los Premios SEFH/ROVI al desarrollo en Farmacia Hospitalaria**”, durante el Acto de Clausura del Congreso SEFH 2018, galardnando aquellos proyectos que, por sus características, investigación y ámbito de actuación, suponen una aportación de soluciones innovadoras y beneficiosas para el bienestar y la calidad de vida de los pacientes.

Dotación:

5.000 euros por proyecto

Entrega de Premios

10 de noviembre de 2018
CONGRESO SEFH

¡Contamos con tu asistencia!



Patrocinado por:



Investigamos
para crecer en salud

63
CONGRESO
SEFH

MAYO

¡el 10 de noviembre en el Congreso SEFH 2018!

¡Entrega de premios!

II CONVOCATORIA DE PREMIOS SEFH/ROVI

al Desarrollo en
Farmacia Hospitalaria

3
premios de
5.000€

Entrega de premios en el
Congreso SEFH 2018
el 10 de noviembre



Patrocinado por:



Investigamos
para crecer en salud

¡el 10 de noviembre en el Congreso SEFH 2018!

Exposición laboral a compuestos citostáticos/citotóxicos: riesgos y prevención

**CURSO ONLINE
DE FORMACIÓN
CONTINUADA**

Periodo lectivo:
del 15 de octubre de 2018
al 11 de septiembre de 2019

**Contenido especialmente creado
para el personal sanitario que
trabaja en la preparación y administración
de medicamentos citostáticos**

Directora
Dra. Enf. Concepción Vila Borrajo
Enfermera responsable de la Consulta
de Enfermería. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Inscripción y acceso al curso
www.aulamayo.com



Actividad acreditada por el Consell
Català de Formació Continuada de les
Professions Sanitàries-Comisión de
Formación Continuada del Sistema
Nacional de salud con **2,8 créditos**



MAYO
formación

**Módulo 1. PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS
CITOSTÁTICOS/CITOTÓXICOS**

Dra. María Alcalde Rodrigo

Farmacéutica adjunta. Unidad de Ensayos Clínicos.
Unidad de Oncohematología. Hospital Universitari
Vall d'Hebron. Barcelona

Dra. Cristina Fernández López

Farmacéutica adjunta. Unidad de Ensayos Clínicos.
Unidad de Oncohematología. Hospital Universitari
Vall d'Hebron. Barcelona

**Módulo 2. ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS
CITOSTÁTICOS/CITOTÓXICOS. ASPECTOS
RELACIONADOS CON ENFERMERÍA**

Dra. Enf. Concepción Vila Borrajo

Enfermera responsable de la Consulta de Enfermería.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario
Clínico San Carlos. Madrid

**Módulo 3. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS
CITOSTÁTICOS. ASPECTOS RELACIONADOS
CON EL PACIENTE**

Dra. Enf. María Montealegre Sanz

Consulta de Enfermería. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

**Módulo 4. PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN RELACIÓN
CON LA ELIMINACIÓN DE RESTOS DE
CITOSTÁTICOS Y EXCRETAS DEL PACIENTE**

Dra. Enf. María Montealegre Sanz

Consulta de Enfermería. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Dra. Enf. Concepción Vila Borrajo

Enfermera responsable de la Consulta de Enfermería.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario
Clínico San Carlos. Madrid

Avalado por



Patrocinado por



sumario

EN PROFUNDIDAD

- 4 Actualización de las recomendaciones sobre el manejo del tratamiento antirreumático en el perioperatorio de la cirugía de artroplastia de cadera y rodilla**

M. Larrosa-García, J.C. Juárez Giménez,
P. Lalueza Broto, E. Trallero Araguas

- 13 Eficacia del tratamiento con tamsulosina en la eliminación de cálculos uretrales**

M. Longoni Merino

- 22 Formulación magistral y excipientes en pediatría**

C. Cañete Ramírez, M. García Palomo,
B. García-Palop, M.J. Cabañas Poy

ENTREVISTA

- 29 Juan Muñoz Moreno**

LOS EXPERTOS OPINAN EN MIELOMA MÚLTIPLE

- 30 Tratamiento del mieloma múltiple. Comentario Estudio POLLUX**

Dr. Joan Bladé

- 33 Tratamiento del mieloma múltiple. Comentario Estudio CASTOR**

Dr. Javier de la Rubia

- 35 Tratamiento del mieloma múltiple. Posología de daratumumab en mieloma múltiple en recaída**

Dra. Estela Moreno

Ver «Fe de errores» en pág. 28

Directores:

María Queralt Gorgas Torner,
Juan Carlos Juárez Giménez

Coordinadora editorial: Mònica Noguerol

Dirección artística y diseño: Emili Sagóls

Departamento comercial:

Barcelona: Concepció Gimeno
(cgimeno@edicionesmayo.es)

Madrid: Laura Giménez
(lauragimenez@edicionesmayo.es)

Comité científico:

Manuel Jesús Cárdenas Aranzana.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

María Dolores Fraga Fuentes.

Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real

Mario Longoni Merino.

Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares.

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Edita:

MAYO

www.edicionesmayo.es

Redacción y administración:

Aribau, 168, 5.º; 08036 Barcelona
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643

e-mail: edmayo@edicionesmayo.es

Madrid: López de Hoyos, 286; 28043 Madrid

Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693

e-mail: mayomad@edicionesmayo.es

Depósito legal: B. 38994-90

ISSN: 0214-4697

Foto portada: ©yodyim/123RF

Esta revista está indexada en la base de datos International Pharmaceutical Abstracts (IPA)

El farmacéutico hospitales consta en los catálogos y directorios de revistas:

- Catàleg Col·lectiu de Publicacions Periòdiques de la Coordinadora de Documentació Biomèdica (CDB)
- Catálogo Colectivo de Publicaciones Periódicas de la Biblioteca Nacional (BNE)
- Directorio de revistas españolas de ciencias de la salud de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud (BNCS)
- Sistema Regional de Información en Línea para revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (Latindex)

© Ediciones Mayo. Reservados todos los derechos.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos contenidos en este número sin autorización previa y escrita del editor. Los artículos aquí publicados reflejan la opinión de sus autores, **el farmacéutico hospitales** no se responsabiliza necesariamente de los criterios en ellos expuestos

Actualización de las recomendaciones sobre el manejo del tratamiento antirreumático en el perioperatorio de la cirugía de artroplastia de cadera y rodilla

M. Larrosa-García¹, J.C. Juárez Giménez², P. Lalueza Broto³, E. Trallero Araguas⁴

¹Farmacéutica Residente. Área de Traumatología. ²Farmacéutico especialista. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología.

³Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. ⁴Médico especialista. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas se basa en el uso de inmunosupresores y antiinflamatorios. A pesar de las nuevas terapias, un 18% de los pacientes requieren cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. El manejo del tratamiento antirreumático en este contexto supone un reto, ya que la interrupción del tratamiento perioperatorio conlleva un aumento del riesgo de brotes, mientras que su continuación podría promover la aparición de infecciones postoperatorias.

Debido a la complejidad de las enfermedades reumáticas y a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, no existe un consenso claro sobre cómo manejar el tratamiento antirreumático en el periodo perioperatorio de la cirugía de reemplazo de cadera y rodilla. El objetivo de la presente revisión es resumir la evidencia disponible al respecto y esclarecer las pautas actuales para facilitar la optimización del tratamiento antirreumático, buscando maximizar la eficacia y minimizar los riesgos.

Palabras clave: Artritis reumatoide, inmunosupresores, perioperatorio.

ABSTRACT

Update to recommendations on handling anti-rheumatic treatment in the perioperative period for hip and knee arthroplasty surgery

Pharmacological treatment of chronic inflammatory rheumatic disorders is based on the use of immunosuppressants and anti-inflammatories. Despite the new therapies, 18% of patients require hip or knee replacement surgery. Dealing with anti-rheumatic treatment in this context is a challenge, as interrupting perioperative treatment means increasing the risk of crises, while continuing it could encourage the appearance of postoperative infections.

Due to the complexity of rheumatic conditions and the absence of randomised clinical trials, there is no clear consensus about how to handle anti-rheumatic treatment in the perioperative period for hip and knee replacement surgery. The aim of this review is to summarise the available evidence in this respect and clarify current guidelines to help optimise anti-rheumatic treatment, seeking to maximise effectiveness while minimising risk.

Keywords: Rheumatoid arthritis, immunosuppressants, perioperative.

Introducción

El concepto de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas responde a un conjunto de patologías de origen autoinmune en las que se produce una reacción inmunológica frente a los tejidos y estruc-

turas del aparato locomotor. Dentro de esta clasificación se incluyen diferentes condiciones, entre las que destacan la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante o el lupus eritematoso sistémico. Se estima que 1 de cada 4 personas mayores de 20 años se ven afectadas por alguna de estas patologías en nuestro país¹.

Correspondencia:

M. Larrosa-García

Correo electrónico: mlarrosa@vhebron.net

Tabla 1

Fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas ²⁻⁴			
FAME	Agentes biológicos	Glucocorticoides	AINE
<ul style="list-style-type: none"> • Azatioprina • Ciclofosfamida • Ciclosporina • Hidroxicloroquina • Leflunomida • Metotrexato • Micofenolato de mofetilo • Apremilast • Sulfasalazina* 	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept • Adalimumab • Anakinra • Belimumab • Certolizumab • Etanercept • Golimumab • Infliximab • Rituximab • Secukinumab • Tocilizumab • Tofacitinib • Ustekinumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrocortisona • Prednisona • Prednisolona • Metilprednisolona • Triamcinolona • Deflazacort • Betametasona • Dexametasona 	<ul style="list-style-type: none"> • Naproxeno • Ibuprofeno • Dexketoprofeno • Dexibuprofeno • Diclofenaco • Aceclofenaco • Etoricoxib • Celecoxib • Meloxicam • Lornoxicam • Nabumetona • Indometacina • Sulfasalazina*

*Sulfasalazina se considera FAME y AINE. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.

Debido a su etiología autoinmune y degenerativa, el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas consiste fundamentalmente en la terapia antiinflamatoria e inmunosupresora, que tiene como objetivo minimizar la sintomatología de los pacientes y retrasar al máximo la degeneración de las estructuras afectadas. En la actualidad, el tratamiento de las enfermedades reumáticas incluye fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), agentes biológicos y antiinflamatorios (tabla 1). Estos tratamientos tienen numerosos y variados efectos adversos, entre los que destaca el aumento del riesgo de padecer infecciones.

Las guías de práctica clínica actuales³ recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico con FAME inmediatamente tras el diagnóstico, y tratar la sintomatología con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides hasta que se alcance el efecto terapéutico. El FAME de elección en general es metotrexato, aunque hay situaciones específicas en las que hay otros fármacos que pueden ser más adecuados. En los pacientes mal controlados con metotrexato a dosis altas, se recomienda añadir fármacos biológicos, algunos de los cuales pueden utilizarse también en monoterapia. En caso de respuesta insuficiente a un fármaco

biológico, se recomienda realizar el cambio por otro alternativo.

A pesar del desarrollo de nuevas terapias menos tóxicas y más eficaces, el 18% de los pacientes que padecen enfermedades reumáticas continúan precisando cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, debido a la progresiva degeneración de sus articulaciones^{4,5}. Este tipo de cirugía mejora la calidad de vida de los pacientes reumáticos en términos de dolor, movilidad y calidad de vida en general; sin embargo, la cirugía entraña riesgos importantes que deben tenerse en cuenta en esta población, entre los que destaca el riesgo de desarrollar infecciones postoperatorias^{6,7}. Idealmente, estas intervenciones deberían programarse únicamente cuando la enfermedad esté bien controlada y el tratamiento esté optimizado, aunque en determinadas circunstancias no sea posible. En este contexto, es fundamental tomar las medidas pertinentes para reducir el riesgo de infección, como la profilaxis antibiótica y el planteamiento de la retirada del tratamiento inmunosupresor.

Las guías recomiendan suspender el tratamiento con AINE en el periodo perioperatorio para disminuir el riesgo de sangrados, y reintroducirlos cuando se recupere la función renal tras la cirugía⁸; sin embar-

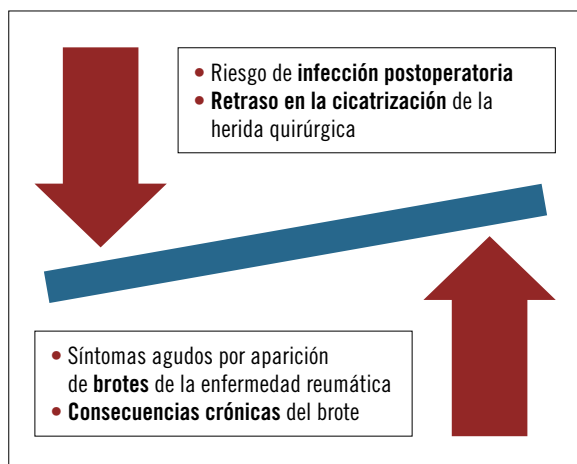


Figura 1. Riesgos del mantenimiento y suspensión del tratamiento antiinflamatorio en el periodo perioperatorio

go, en la práctica clínica suele optarse por mantener el tratamiento con AINE debido a que el buen control del dolor postoperatorio se considera prioritario. En el caso de los inmunosupresores, no existe un consenso claro sobre cómo abordar el tratamiento durante el periodo perioperatorio. Suspender el tratamiento inmunosupresor en los momentos previos y posteriores a una intervención quirúrgica puede reducir el riesgo de infecciones postoperatorias y facilitar la cicatrización de la herida quirúrgica, aunque por otra parte hay que tener en cuenta el aumento del riesgo de aparición de brotes de la enfermedad reumática, con consecuencias graves para el paciente (figura 1). La decisión debe realizarse partiendo de un balance beneficio-riesgo para cada paciente, en función del tipo de fármaco y el tipo de patología, y constituye una decisión compleja sobre la que no existen directrices claras en la evidencia científica publicada: la información disponible se limita a evidencia científica de baja calidad, que se basa en ensayos retrospectivos, opiniones de expertos, datos teóricos sobre las vidas medias de los fármacos, y muy pocos ensayos clínicos que, además, presentan ciertas limitaciones⁹.

Idealmente, deberían llevarse a cabo ensayos clínicos aleatorizados que permitiesen determinar el manejo óptimo de los fármacos inmunosupresores en pacientes con patología reumática que fueran candidatos a recibir tratamiento quirúrgico. Cabe destacar

que estos estudios son complejos y de larga duración, lo que hace que las innovaciones en las guías farmacoterapéuticas lleguen antes que las conclusiones del ensayo.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica que pretende resumir la evidencia científica recientemente publicada sobre el manejo perioperatorio del tratamiento antiinflamatorio (especialmente con respecto a los inmunosupresores: FAME, agentes biológicos y corticoides) en la cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, con el objetivo de mostrar el escenario actual sobre las recomendaciones que hacen referencia a cuándo suspender el tratamiento farmacológico, cómo hacerlo y en qué momento reiniciarlo para reducir riesgos derivados de la cirugía y la propia patología reumática.

Metodología

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se ha realizado principalmente una búsqueda en PubMed, así como en Google Academic, UpToDate y Clinical Key, utilizando como términos de búsqueda «*arthroplasty + antiinflammatory*», «*perioperative + rheumatic*» y «*biologic + therapy + arthroplasty*». También se han analizado las fichas técnicas de los fármacos revisados. Sólo se incluyeron artículos relacionados con el tema cuyo contenido estuviese disponible en los idiomas inglés y español.

Esta revisión se centra en estos tipos de cirugía por ser las más frecuentes en esta subpoblación de pacientes y presentar características similares; se excluyen otros tipos de intervenciones que puedan presentar características particulares afectadas por otras variables que hagan que los resultados no sean extrapolables.

Recomendaciones

Debido a la variedad de tratamientos antiinflamatorios existentes, se describirán las recomendaciones referentes a cada grupo terapéutico de forma diferenciada. Estas recomendaciones se incluyen en la tabla 2, en la que se clasifica la calidad de la evidencia científica en moderada, baja o muy baja en función de las limitaciones de los estudios realizados sobre el manejo de cada fármaco.



Tabla 2

Fármacos inmunosupresores, vidas medias, ciclos de tratamiento y recomendaciones generales sobre su manejo en artroplastia de cadera o rodilla^{2,17}

Grupo terapéutico	Fármaco	Vida media	Mecanismo de acción	Duración del ciclo*	Recomendaciones sobre el manejo		Nivel de evidencia
					Tiempo desde la última dosis hasta la cirugía	Reinicio	
FAME	Azatioprina	1-3 h	Inhibición de la síntesis de purinas	12 o 24 h	Periodo de ayuno preoperatorio (24 h)	Reiniciar tratamiento en cuanto se recupere la tolerancia oral (24 h)	B
	Ciclosporina	5-18 h	Inhibición de la calcineurina	12 h			MB
	Hidroxicloroquina	35-50 h	Disminución de los niveles de IL-1 y TNF	12 o 24 h			B
	Leflunomida	2 s	Inhibición de la síntesis de pirimidinas	24 h			B-M
	Metotrexato	3-10 h	Inhibición de la dihidrofolato reductasa	7 d			B-M
	Micofenolato de mofetilo	16-18 h	Inhibición de la síntesis de purinas	12 h			MB
	Sulfasalazina	10,4 h	Antiinflamatorio inmunosupresor	12 o 24 h			B
	Apremilast	10 h	Inhibidor de la fosfodiesterasa 4	12 h			3 d
Biológicos	Adalimumab	10-20 d	Inhibición de TNF- α	7 o 14 d	2-3 s	Cuando la herida esté cerrada y no haya signos de infección (14 d aproximadamente)	B
	Certolizumab	14 d		2 o 4 s	3 o 5 s		
	Etanercept	3,5-5,5 d		1 o 2/s	1 s		
	Golimumab i.v.	14 d		8 s	9 s		
	Golimumab s.c.	14 d		4 s	5 s		
	Infliximab	9,5 d		4, 6 u 8 s	5, 7 o 9 s		
	Abatacept i.m.	12,6 d	Inhibición del linfocito T	1 s	2 s		
	Abatacept i.v.	12,6 d		4 s	5 s		
	Anakinra	4-6 h	Inhibición del receptor de IL-1	24 h	2 d		
	Belimumab	19,4 d	Inhibición de la activación de linfocitos B	4 s	5 s		
	Rituximab	18-22 d**	Lisis de linfocitos B	6 m	7 m		
	Secukinumab	27 d	Inhibición de IL-17A	4 s	5 s		
	Tocilizumab s.c.	11-13 d	Inhibidor del receptor de IL-6	1 s	2 s		
	Tocilizumab i.v.	11-13 d		4 s	5 s		
Tofacitinib	3 h***	Inhibidor de JAK	12 o 24 h	7 d			
Ustekinumab	21 d	Inhibidor de IL-12 e IL-23	12 s	13 s			
Corticoides		8-54 h	Inhibición de los efectos de la activación en linfocitos	24 h	Mantener tratamiento	No administrar <i>stress-dose</i>	B

B: baja; d: días; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; h: horas; m: meses; M: moderada; MB: muy baja; s: semanas.
 *Duraciones de ciclo más utilizadas en la práctica clínica. **El efecto permanece tiempo después del aclaramiento total de rituximab en sangre. ***No hay mucha experiencia; se sospecha que su efecto se prolonga más allá de su permanencia en sangre.

FAME no biológicos

Los FAME son un conjunto de fármacos (tabla 1) con distintos mecanismos de acción y estructuras variadas que tienen en común su efecto antiinflamatorio y/o inmunosupresor. Actualmente, se utiliza este tér-

mino para definir los fármacos utilizados en enfermedades reumáticas que previenen la progresión de la enfermedad y no son biológicos.

Distintos estudios indican que el mantenimiento de los FAME durante el periodo perioperatorio no supone

un mayor riesgo de infecciones postoperatorias. Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que continuar el tratamiento con metotrexato¹⁰ y leflunomida¹¹ no aumenta el riesgo de infección. En un estudio retrospectivo, se observó que la administración de sul-

fasalazina es un factor protector frente a las infecciones, probablemente por su efecto bacteriostático¹². Otro estudio observacional concluyó que la administración o interrupción del tratamiento de hidroxicloroquina no tuvo impacto en el riesgo de complicaciones

poscirugía¹³, al igual que la azatioprina¹⁴. No existe literatura concluyente sobre el uso de ciclosporina o micofenolato de mofetilo, por lo que no pueden realizarse recomendaciones al respecto.

Dado que los FAME afectan mayoritariamente a la inmunidad específica y celular, y que la cicatrización es un proceso fundamentalmente inflamatorio e inespecífico¹⁵, no se ha observado un retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica en pacientes tratados con estos fármacos.

En general, se recomienda mantener el tratamiento de FAME antes y después de la cirugía, entendiendo que en la práctica real se interrumpirá durante las 24 horas pre y poscirugía, igual que el resto del tratamiento farmacológico, debido a los periodos de ayuno y a la necesaria recuperación del paciente. En el caso de fármacos con ciclos largos, como metotrexato, podría ser recomendable separar la cirugía lo máximo posible de la última administración.

Fármacos biológicos

Los biológicos utilizados en enfermedades reumáticas son fundamentalmente anticuerpos monoclonales o análogos de los receptores de citoquinas, la mayoría de los cuales deben ser administrados por vía intravenosa o subcutánea debido a su naturaleza peptídica, a excepción del tofacitinib, que se administra por vía oral. En la mayoría de los casos, los ciclos de tratamiento duran semanas o incluso meses (tabla 2).

El tratamiento con agentes biológicos se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones postoperatorias graves en distintos estudios (entre los que se incluyen ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis)¹⁶, por lo que se recomienda programar la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla cuando el efecto del fármaco haya desaparecido^{7,17}. Algunas fuentes recomiendan suspender el tratamiento 2,5 vidas medias antes de la cirugía¹⁸; sin embargo, se ha de tener en cuenta que las consecuencias clínicas del tratamiento inmunosupresor pueden perdurar tiempo después de que la molécula desaparezca del plasma. La opción más comúnmente aceptada en la práctica clínica es suponer que la duración del efecto se corresponde con un ciclo de tratamiento¹⁷,

por lo que la cirugía debe programarse cuando haya pasado un periodo de tiempo igual a un ciclo de tratamiento desde la última administración del fármaco (tabla 2).

A pesar de que la recomendación general es suspender el tratamiento con agentes biológicos antes de la intervención para la gran mayoría de las enfermedades reumáticas, los expertos tratan con especial precaución el caso del lupus eritematoso sistémico (LES), debido a la gravedad de los brotes y a sus consecuencias en esta patología. En el caso del LES grave, expertos y pacientes coinciden en que el riesgo de brote supone una mayor amenaza que el riesgo de infección, por lo que se recomienda mantener el tratamiento. Si se trata de un LES no grave se recomienda suspender el tratamiento alrededor de 1 semana antes de la intervención, aunque se concluye que la decisión debe estar basada en la clínica y las preferencias del paciente¹⁴.

No se han realizado estudios que permitan determinar cuándo es adecuado reintroducir el tratamiento con agentes biológicos tras el reemplazo de cadera o rodilla; sin embargo, distintas fuentes coinciden en que debe tomarse la decisión de reiniciar el tratamiento en función de aspectos clínicos. Dado que el uso de los agentes biológicos está contraindicado en caso de heridas abiertas por retrasar su cicatrización, se recomienda esperar a que la herida se haya cerrado y no haya signos de infección. Este periodo suele durar un mínimo de 2 semanas^{13,19,20}.

En el caso de una cirugía de urgencia en la que es imposible suspender el tratamiento durante el periodo establecido, se recomienda ampliar la profilaxis antibiótica para reducir el riesgo de infección grave⁷.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son fármacos que inhiben la activación de los linfocitos de forma análoga al cortisol endógeno, ejerciendo un efecto antiinflamatorio muy eficaz en el tratamiento y prevención de los brotes en las enfermedades reumáticas. Uno de los efectos del tratamiento crónico con corticoides es la supresión del eje hipotálamo-hipofisario, que conduce a la inhibición de la síntesis de cortisol, provocando un síndrome de retirada con insuficiencia

adrenal si el tratamiento se suspende bruscamente. La insuficiencia adrenal conlleva inestabilidad hemodinámica y riesgo de efecto rebote, por lo que la supresión drástica de los corticoides está contraindicada²¹. Por otra parte, después de una operación invasiva que cursa con una importante inflamación, como es el reemplazo de cadera o rodilla, está indicada la administración de lo que se denomina «*stress-dose*» de corticoide posquirúrgica, para prevenir el dolor y la inflamación derivados de la intervención.

Se estima que existe supresión del eje hipotálamo-hipofisario cuando se administra una dosis de corticoide equivalente a 10 mg de prednisona diarios durante más de 21 días. Si la dosis habitual de corticoide es baja y se considera que no hay riesgo de insuficiencia adrenal, se recomienda mantener la dosis de corticoides habitual durante el periodo perioperatorio y no administrar la «*stress-dose*». Si la necesidad de corticoides es elevada, se entiende que la enfermedad reumática está mal controlada, lo que implica que la operación en principio esté contraindicada; en caso de realizarse, se recomienda administrar la «*stress-dose*» posquirúrgica²¹.

Conclusiones

El manejo del tratamiento antirreumático pre y poscirugía de reemplazo de cadera o rodilla es complicado debido a los múltiples riesgos asociados y a la variabilidad en el escenario clínico que puede presentarse. Actualmente, no existen ensayos clínicos bien diseñados que proporcionen resultados de calidad suficiente en los que basar una recomendación clara sobre qué decisión tomar acerca de la suspensión perioperatoria de los diferentes tratamientos antirreumáticos. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que el tratamiento con FAME debe continuarse durante el periodo perioperatorio, y que los agentes biológicos deben suspenderse antes de la intervención durante un tiempo suficiente para asegurar la recuperación del sistema inmunitario, y a continuación reiniciar el tratamiento cuando la cicatrización sea completa y no haya signos de infección. Además, se recomienda mantener la dosis de corticoide habitual y no administrar «*stress-dose*» tras la cirugía.

Finalmente, cabe destacar que las recomendaciones recogidas en esta revisión son generales y pueden no aplicarse a situaciones clínicas específicas. Las decisiones sobre el tratamiento deben ajustarse en último caso a la situación clínica y a las características particulares del paciente. ■

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. SANIDAD 2013. Disponible en: (Última consulta: agosto 2018).
2. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf> (Última consulta: agosto 2018).
3. Sociedad Española de Reumatología. Guipcar Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/01/GUIPCAR_31Marzo2012_ENG.pdf (Última consulta: agosto 2018).
4. National Institute for Care and Health Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE Guidelines, 2018. Disponible en: [nice.org.uk/guidance/ng100](https://www.nice.org.uk/guidance/ng100) (Última consulta: agosto 2018).
5. Maese J, García De Yébenes M, Carmona L, Hernández-García C. Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España (emAR II). Características clínicas de los pacientes. *Reumatología Clínica*. 2012; 8(5): 236-242.
6. Cancienne J, Werner B, Browne J. Complications of primary total knee arthroplasty among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis. *J Am Acad Orthopaedic Surg*. 2016; 24(8): 567-574.
7. Fleury G, Mania S, Hannouche D, Gabay C. The perioperative use of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14563.
8. Axford JS. Preoperative evaluation and perioperative management of patients with rheumatologic diseases. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preoperative-evaluation-and-perioperative-management-of-patients-with-rheumatic-diseases?search=Preoperative%20evaluation%20and%20perioperative%20management%20of%20patients%20with%20rheumatologic%20diseases&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Última consulta: agosto 2018).
9. Gualtierotti R, Parisi M, Ingegnoli F. Perioperative management of patients with inflammatory rheumatic diseases undergoing major orthopaedic surgery: a practical overview. *Adv Ther*. 2018; 35(4): 439-456.
10. Grennan D. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(3): 214-217.
11. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious

- complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003; 9(2): 115-118.
12. Den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol*. 2007; 34(4): 689-695.
 13. Bibbo C, Anderson RB, Davis WH, Norton J. The influence of rheumatoid chemotherapy, age, and presence of rheumatoid nodules on postoperative complications in rheumatoid foot and ankle surgery: analysis of 725 procedures in 104 patients [corrected]. *Foot Ankle Int*. 2003; 24(1): 40-44.
 14. Escalante A, Beardmore TD. Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22(10): 1.844-1.851.
 15. Bielsa Marsol I. Proceso de cicatrización de las heridas. *Piel*. 2006; 21(4): 207-212.
 16. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(3): 417-425.
 17. Goodman S, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(8): 1.538-1.551.
 18. Singh J, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015; 386(9.990): 258-265.
 19. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology*. 2005; 44(2): 157-163.
 20. The management of the surgical patient taking glucocorticoids. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/the-management-of-the-surgical-patient-taking-glucocorticoids> (Última consulta: agosto 2018).
 21. Marik P, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg*. 2008; 143(12): 1.222-1.226.

Eficacia del tratamiento con tamsulosina en la eliminación de cálculos uretrales

M. Longoni Merino

Farmacéutico adjunto. Servicio de Farmacia. Fundación Asistencial Mutua de Terrassa (Barcelona)

RESUMEN

Desde finales de los años noventa, tamsulosina es un fármaco utilizado en España para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a la hiperplasia benigna de próstata. A principios de la década del año 2000, los antagonistas del adrenoceptor-alfa, sobre todo tamsulosina, empezaron a utilizarse (fuera de ficha técnica) para la eliminación de los cálculos renales situados en la parte distal del uréter.

El uréter presenta receptores alfa-adrenérgicos que son bloqueados por tamsulosina, lo que produce la relajación del músculo liso y la inhibición de la actividad peristáltica, facilitando así la eliminación de los cálculos. La terapia expulsiva médica (TEM) ha sido avalada por muchos ensayos clínicos y metaanálisis. Tanto la Asociación Médica Americana de Urología como la Asociación Europea de Urología han recomendado su uso según el tamaño del cálculo, pero en los últimos años han aparecido nuevos ensayos clínicos que ponen en duda la eficacia de este fármaco.

En el presente artículo se hace un estudio retrospectivo de la utilización de tamsulosina en pacientes con cálculos uretrales, con el fin de determinar su eficacia y comparar los resultados con otros estudios.

Palabras clave: Tamsulosina, cálculos, terapia expulsiva médica (TEM).

ABSTRACT

Efficacy of treatment with tamsulosin in the elimination of ureteral stones

Tamsulosin is a drug used in Spain since the late 1990s for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. In the early 2000s, antagonists of the α -adrenoceptor, especially tamsulosin, began to be used off label, in the elimination of kidney stones located in the distal part of the ureter.

This presents α -adrenergic receptors that are blocked by tamsulosin, producing relaxation of smooth muscle and inhibition of peristaltic activity and thus facilitating the elimination of stones. Medical expulsive therapy (MET) has been supported by many clinical trials and meta-analyses performed. Both the American Medical Association of Urology and the European Association of Urology have recommended its use, depending on the size of the stone, but in recent years new clinical trials have appeared that call into question the efficacy of tamsulosin.

A retrospective study of the use of tamsulosin in patients with urethral stones is made, determining its efficacy and comparing the results with other studies.

Keywords: Tamsulosin, stones, medical expulsive therapy (MET).

Introducción

Un cólico renal es un episodio de dolor abdominal severo debido a la contracción sostenida del músculo liso por el tránsito de un cálculo desde el riñón hasta la vejiga a través de los uréteres (figura 1). Los

cálculos son los componentes en fase sólida de la orina, y su recurrencia depende de factores geográficos, climáticos, étnicos, dietéticos y genéticos. Los cálculos renales se clasifican por la etiología de su formación y composición, y por el riesgo de recurrencia (tabla 1).

Después de la evaluación clínica, debe realizarse el diagnóstico. Los ultrasonidos son de primera elección,

Correspondencia:

M. Longoni Merino

Correo electrónico: mlongoni@mutuaterrassa.es

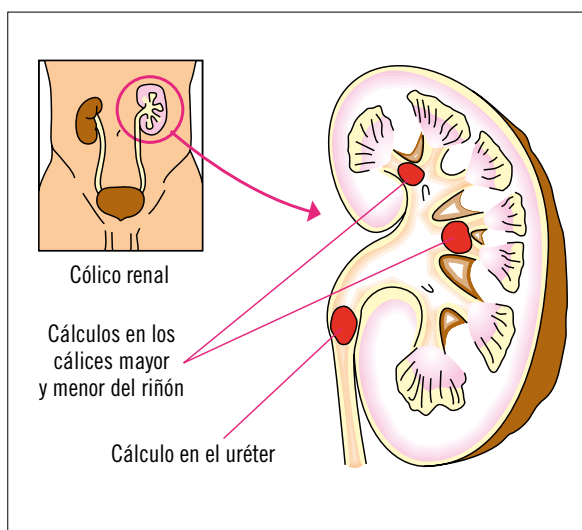


Figura 1. Localización de los cálculos renales

pero a menudo fallan en el diagnóstico de los cálculos uretrales, pues la parte superior del tracto urinario está normalmente dilatada en estas condiciones. La tomografía computarizada de baja dosis sólo se utiliza en los casos agudos y cuando se plantea una intervención quirúrgica. La radiografía riñón-uréter-vejiga ayuda a diferenciar entre cálculos radiolúcidos y radiopacos, y también se utiliza durante el periodo de seguimiento (tabla 2)¹.

Los pacientes pueden tratarse con analgésicos, a la espera del tránsito del cálculo hasta la vejiga de forma espontánea. La probabilidad de eliminación del cálculo en 4 semanas está entre el 50 y el 95%, dependiendo del tamaño y la localización en el uréter. En caso de pielonefritis, obstrucción de un único riñón o dolor intractable, se hace necesaria la eliminación del cálculo por endoscopia o la utilización de ondas de choque por litotricia extracorpórea.

Los cálculos renales afectan a alrededor del 12% de los hombres y al 6% de las mujeres durante su vida, presentándose en jóvenes y adultos sanos. Hay poca información sobre la eliminación espontánea de los cálculos, pero factores como el tamaño, la localización, los espasmos musculares, el edema y la anatomía son relevantes. Los cálculos mayores de 5 mm de diámetro normalmente requieren intervención quirúrgica²⁻⁵.

Tras la realización de numerosos ensayos aleatorizados y metaanálisis, la American Urological Association (AUA) y la European Association of Urology (EAU) recomiendan que los pacientes con cálculos uretrales menores de 10 mm reciban un tratamiento apropiado y que se haga un seguimiento del paso del cálculo. El tratamiento de primera elección son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE): diclofenaco (si no hay insuficiencia renal previa), indometacina e ibuprofeno (figura 2)¹.

Tabla 1

Clasificación de los cálculos por su etiología

Cálculos no infecciosos

- Oxalato cálcico
- Fosfato cálcico
- Ácido úrico

Cálculos infecciosos

- Fosfato amonicomagnésico
- Carbonato apatita
- Uratoamónico

Causas genéticas

- Cistina
- Xantina
- 2,8-dihidroxiadenina

Tabla 2

Características de los cálculos determinadas por rayos X

Radioopacos

- Oxalato cálcico dihidrato
- Oxalato cálcico monohidrato
- Fosfato cálcico

Baja radioopacidad

- Fosfato amonicomagnésico
- Carbonato apatita
- Cistina

Radiolúcidos

- Ácido úrico
- Urato amónico
- Xantina, 2,8-dihidroxiadenina

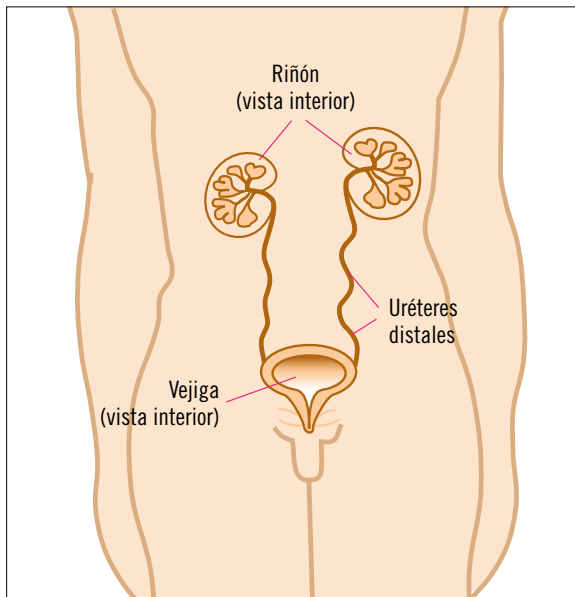


Figura 2. Situación de los uréteres y la vejiga

Hay mucha información sobre la utilización de fármacos en la eliminación espontánea de cálculos renales y en la disminución de los cólicos asociados, lo que se conoce con el nombre de «terapia expulsiva médica» (TEM). En 2004, Porpiglia et al.⁶ evaluaron y compararon la efectividad de nifedipino y tamsulosina en el tratamiento de los cálculos uretrales. Esta terapia se popularizó tras

una revisión sistemática y un metaanálisis publicado en 2006 por Hollingsworth et al.⁷. Desde entonces, se han utilizado alfa-bloqueantes, esteroides y bloqueantes de los canales del calcio, que facilitan el paso de los cálculos y disminuyen la necesidad de intervención urológica.

Como antagonistas del adrenergico- α se ha utilizado especialmente la tamsulosina. En una revisión de Wang et al.⁸ de las publicaciones existentes en Medline, Embase y otras bases de datos sobre la eficacia de tamsulosina, se llega a la conclusión de que este fármaco facilita de forma significativa la eliminación de cálculos uretrales.

Según su ficha técnica, tamsulosina está indicada para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI)⁹ asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP) (figura 3). Tamsulosina es un antagonista alfa-1-adrenérgico postsináptico y uroselectivo para los receptores adrenérgicos alfa-1a de la próstata, que constituyen entre el 70 y el 75% de los receptores adrenérgicos del tracto urinario inferior (figura 4). El bloqueo de los receptores relaja el músculo liso de la próstata y del cuello de la vejiga, y facilita el vaciamiento de la orina en pacientes con HBP. Tamsulosina actúa en los receptores adrenérgicos presentes en el uréter distal, facilitando la eliminación de cálculos menores de 10 mm de diámetro.

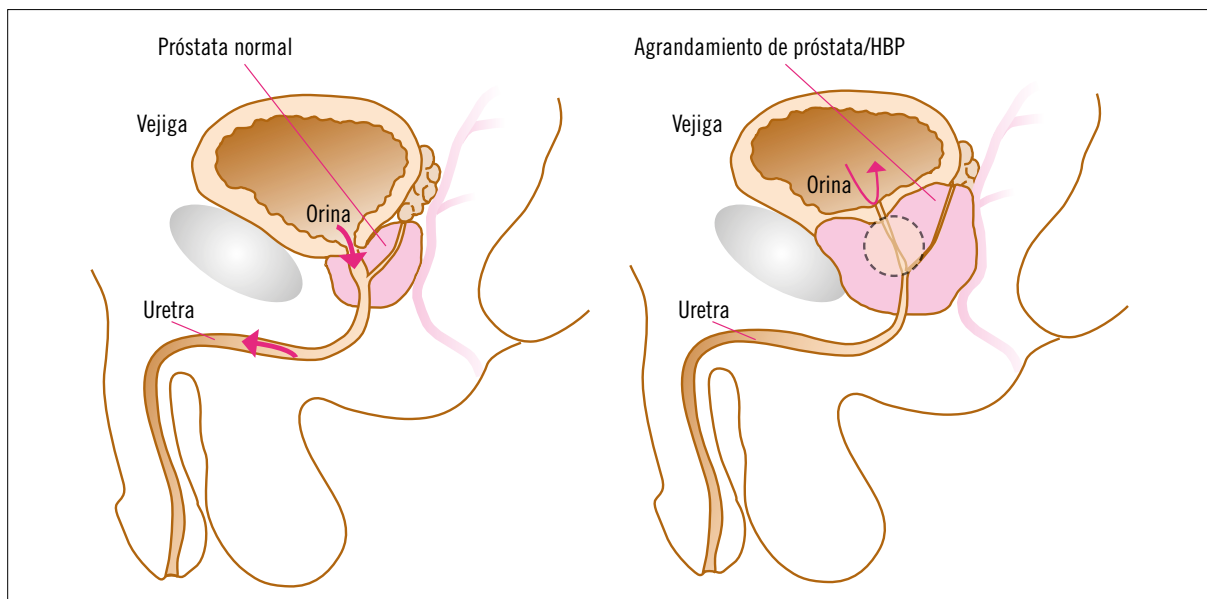


Figura 3. Hiperplasia benigna de próstata (HBP)

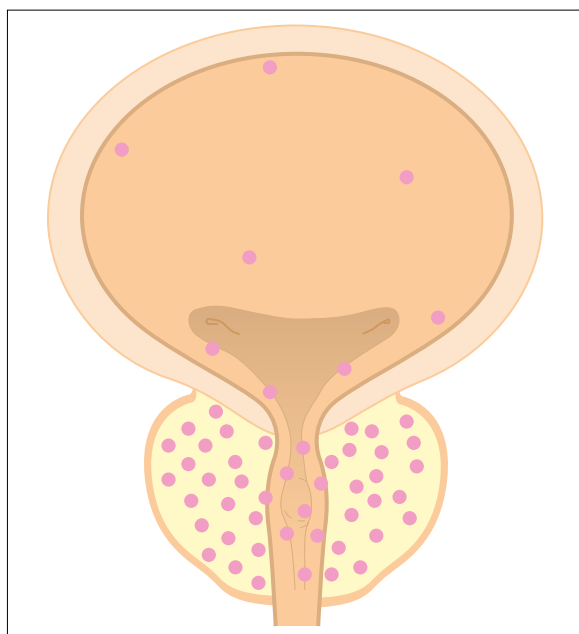


Figura 4. Distribución de los receptores alfa-adrenérgicos en vejiga, uretra y próstata

Tamsulosina también se ha utilizado (fuera de ficha técnica) en el tratamiento de los STUI en la mujer, sobre todo en la disfunción miccional¹⁰. Sin embargo, en un ensayo de Robinson et al.¹¹ (2007), doble ciego y controlado con placebo, en el que se estudiaban la eficacia y la seguridad de tamsulosina en mujeres con síndrome de vejiga hiperactiva, se concluyó que su utilización no fue efectiva frente a placebo, limitando su uso empírico.

La tamsulosina no necesita ajuste en insuficiencia renal o hepática. Debe administrarse después del desayuno o de la primera comida del día, ya que los alimentos disminuyen su biodisponibilidad, reducen el pico de concentración sérica del fármaco y disminuyen el riesgo de hipotensión. Como efectos adversos presenta hipotensión ortostática¹², síncope, taquicardia, priapismo, síndrome de iris flácido y congestión nasal. Durante el tratamiento, es necesario el control de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.

Estudio observacional

Para comparar los resultados de otras investigaciones y ensayos clínicos, se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de los pacientes ingresados que recibieron tamsulosina durante el periodo de 1 año

(noviembre de 2016-noviembre de 2017) en la Fundación Asistencial Mutua de Terrassa, hospital universitario dotado de 450 camas. Se cuantificaron los pacientes que recibieron tamsulosina para indicaciones fuera de ficha técnica, y se seleccionaron los que la recibieron para el tratamiento de la litiasis renal.

Durante el ingreso hospitalario, se recogieron las siguientes variables de cada paciente: sexo, edad, diagnóstico, días de ingreso y número de dosis de tamsulosina 0,4 mg vía oral (v.o.). En los pacientes que necesitaban seguimiento, se mantuvo después del alta de forma ambulatoria.

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo, con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y de frecuencias absolutas para las variables categóricas.

La efectividad de la TEM se estableció según el periodo necesario hasta la expulsión del cálculo. Tras valorar los resultados de otros estudios publicados, consideramos establecer la TEM en dos periodos de tiempo: tratamiento muy efectivo cuando el tiempo de expulsión era igual o inferior a 7 días, y tratamiento efectivo cuando era igual o inferior a 14 días.

Resultados

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes pueden consultarse en la tabla 3. Las unidades administradas de tamsulosina durante el ingreso y los días de ingreso se muestran en la tabla 4.

La tasa global de efectividad dentro de los 7 primeros días fue en 25 pacientes (20 hombres y 5 mujeres) de un 55,6%; la tasa de los 8-14 días fue en 10 pacientes del 22,2%, y las tasas superiores a 14 días en 10 pacientes fueron del 22,2% (tabla 5).

Discusión

En nuestros resultados, la tasa de expulsión antes de los 14 días fue similar a la observada en otros estudios (77,8 frente al 80,4%), y ligeramente inferior en el caso de la expulsión del cálculo antes de los 7 días (55,6 frente al 64,4%)^{8,13-16}.

En muchos casos estos pacientes son dados de alta tras ingresar en urgencias y recibir los cuidados necesarios, pero en nuestro estudio ingresaban en la planta de Urología tras pasar por el servicio de Urgencias.

Tabla 3

Características demográficas y clínicas de los pacientes				
	Total de pacientes	Hombres	Mujeres	Media de edad (años)
Hiperplasia benigna de próstata	402 (81,7%)	402	–	78 (DE= 7,4)
Indicaciones fuera de ficha técnica	90 (18,3)	–	–	56 (DE= 8,8)
Litiasis renal	45 (50,0%)	40	5	
Retención aguda de orina	45 (50,0%)	41	4	

DE: desviación estándar.

Tabla 4

Unidades de tamsulosina durante el ingreso y días de ingreso de los pacientes		
Pacientes con litiasis renal	Hombres	Mujeres
Media de unidades de tamsulosina	6,8 (DE= 3,4)	5,6 (DE= 2,5)
Media de días de ingreso	6,3 (DE= 3,8)	4,6 (DE= 2,3)

DE: desviación estándar.

Los pacientes que ingresaron con la indicación de litiasis renal y no requirieron cirugía u otros tratamientos recibieron tamsulosina. A los que no expulsaron el cálculo durante el ingreso, se les siguió de forma ambulatoria hasta finalizar el estudio.

Ninguno de ellos tuvo que suspender el tratamiento con tamsulosina por efectos adversos. Los pacientes recibieron la analgesia y la hidratación necesarias en cada caso, y se realizaron todas las pruebas radiológicas requeridas.

Nuestro estudio tuvo como limitaciones no determinar el tamaño del cálculo y la composición del mismo.

La TEM se popularizó tras una revisión sistemática y un metaanálisis publicado en el año 2006 por Hollingsworth et al.⁷. Se citaban datos que indicaban que el paso de los cálculos a nivel uretral era un 54% más alto utilizando alfa-bloqueantes que sin tratamiento.

Tabla 5

Efectividad de la terapia expulsiva médica (TEM)			
Días	Tasa global de efectividad (%)	Hombres	Mujeres
<7 días	55,6	20	5
8-14 días	22,2	10	
>14 días	22,2	10	

A partir de estos estudios, la TEM se recomendó como parte del tratamiento conservador, junto a la hidratación y los analgésicos, aunque hubo cierto escepticismo por parte de la comunidad científica debido a la deficiente metodología empleada en los ensayos.

En un reciente estudio de Meltzer et al.¹⁷, publicado en junio de 2018, los participantes fueron reclutados en 6 servicios de urgencias de EE.UU., con una muestra de 1.899 pacientes, de los que 512 fueron aleatorizados para recibir tamsulosina 0,4 mg/día o placebo durante 28 días. Este estudio constató que la tasa de eliminación de cálculos fue comparable en los dos grupos. No hubo diferencias significativas con respecto al tiempo de expulsión del cálculo, el regreso al trabajo, el uso de analgésicos, la hospitalización, la necesidad de cirugía o la repetición de visitas a urgencias. Los autores no encontraron base científica que justificara el uso de

tamsulosina para cálculos inferiores a 9 mm, y recomiendan revisar las guías sobre la TEM. Aunque en este estudio el 75% de los pacientes tenían cálculos inferiores a 4 mm (media [DE] de tamaño: 3,8 [1,4] mm), no puede asegurarse que tamsulosina no produzca beneficios en cálculos mayores de 9 mm.

En otro estudio reciente, multicéntrico y aleatorizado, publicado en 2018 y realizado en China, en el que 3.450 pacientes con cálculos en el uréter distal fueron aleatorizados para recibir durante 4 semanas tamsulosina 0,4 mg (v.o.) o placebo, la tasa de eliminación de los cálculos fue estadísticamente más alta en el grupo de tratamiento. La TEM fue más beneficiosa en pacientes con cálculos mayores de 5 mm, y la tasa de eliminación en los cálculos más pequeños no fue distinta entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo¹⁶.

Türk et al.¹ recomiendan la TEM para facilitar de forma espontánea el paso de los cálculos urinarios y disminuir la analgesia. En la tabla 6 puede observarse el papel de la TEM en el tratamiento de los cálculos urinarios, y en la tabla 7 las recomendaciones de la TEM para facilitar el paso espontáneo de los cálculos. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que las recomendaciones de la guía de la EAU son del año 2015.

En el trabajo de Bell et al.¹⁸, de 2017, los autores comentan los resultados de una encuesta de preferencia (que se realizó con 200 pacientes) con respecto a la TEM, después de explicarles que la terapia con alfa-bloqueantes mejora la tasa de eliminación de cálculos alrededor de un 29% (según la guía de la EAU del año 2007), mientras que los estudios más recientes limitan el beneficio, sobre todo de tamsulosina. La en-

Tabla 6

Papel de la TEM en el tratamiento de los cálculos urinarios	
Evidencia	Nivel de evidencia*
Hay evidencia científica sólida de que la TEM acelera el paso espontáneo de cálculos uretrales y de los fragmentos generados por litotricia, y de que el tratamiento limita el dolor	1a
Varios ensayos han demostrado que los alfa-bloqueantes tienen efecto sobre la tasa de expulsión de cálculos	1b
No hay evidencia que apoye el uso de corticosteroides como monoterapia en la TEM. Los datos que apoyan la combinación de corticosteroides y alfa-bloqueantes son insuficientes	1b

TEM: terapia expulsiva médica. *Preminger et al. (2007)³.

Tabla 7

Recomendaciones en la TEM para facilitar el paso espontáneo de cálculos		
Recomendaciones	Nivel de evidencia*	Grado de recomendación*
Se recomiendan los alfa-bloqueantes	1a	A
El paciente debe ser informado de que la administración está fuera de ficha técnica** y de los riesgos asociados a la TEM	4	A
Los pacientes que eligen la salida espontánea o la TEM deberían tener controlado el dolor, no presentar sepsis y mostrar una función renal correcta	4	A
Debe vigilarse la posición del cálculo entre el día 1 y el 14, y examinar a los pacientes para prevenir la hidronefrosis	4	A

TEM: terapia expulsiva médica. *Preminger et al. (2007)³. **No se sabe si la tamsulosina afecta al feto o si se encuentra en la leche materna.

cuesta analizaba las condiciones de utilización de analgésicos, el tiempo de paso del cálculo y la necesidad de intervención quirúrgica. Los resultados de esta encuesta fueron los siguientes: un 49% de los pacientes encuestados tomaría tamsulosina, a pesar de los datos que limitan el beneficio; un 24% estaban inseguros, y un 26% no tomaría tamsulosina. Un 71% del total de pacientes encuestados preferiría utilizar TEM antes que recurrir a la cirugía.

Se ha de tener en cuenta que la adherencia a la TEM no ha sido tan alta como los autores de los estudios hubieran deseado. En un trabajo de Furyk et al.¹⁴, se concluye que un 25% de los pacientes que inician la TEM no continúan con el tratamiento a las 2 semanas de iniciarlo.

En el año 2009, Seitz et al.¹⁹ hicieron una revisión sistemática en Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials y Cochrane Database of Systematic Reviews, para evaluar la eficacia y la seguridad de la TEM con alfa-bloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio, y comprobaron una más alta y rápida tasa de expulsión de cálculos que en los grupos de control.

En el estudio de Hermanns et al.²⁰ se evaluó la eficacia de la TEM con tamsulosina. Incluyeron en el ensayo a pacientes con cálculos uretrales ≤ 7 mm, que recibieron durante 21 días tamsulosina o placebo, discontinuando el tratamiento por eliminación del cálculo o intervención quirúrgica. No hubo diferencias significativas entre el grupo de tamsulosina y el de placebo en cuanto a la tasa de expulsión del cálculo. El tiempo medio de eliminación del cálculo fue de 7 días en el grupo de tamsulosina y de 10 días en el grupo placebo, y por tanto tampoco fue significativo. Sin embargo, la cantidad de analgésicos hasta la eliminación del cálculo fue significativamente diferente: en el grupo de tamsulosina la media fue de 3 analgésicos/día, y en el grupo placebo de 7 analgésicos/día.

En el estudio de Singh et al.²¹ se valoró la eficacia de tamsulosina en pacientes que habían recibido litotricia extracorpórea mediante ondas de choque para tratar cálculos a nivel uretral superior. En el ensayo, el grupo de estudio recibió tamsulosina 0,4 mg/día, y el grupo de control hidratación y analgésicos igual que el grupo

de estudio, pero sin recibir fármaco, durante 3 meses. Se hizo un seguimiento a los 1, 2 y 3 meses de llevar a cabo la litotricia, y se determinaron la eficacia de tamsulosina por la tasa de eliminación a los 1, 2 y 3 meses, el tiempo de eliminación de los fragmentos del cálculo y la intensidad del dolor. Los autores concluyeron que tamsulosina ayuda a eliminar los cálculos a nivel uretral superior, sobre todo al cabo de 1 mes de la litotricia y en cálculos grandes (11-15 mm), siendo necesarias menos sesiones de litotricia y una menor utilización de analgésicos en el grupo que recibió el fármaco.

En el estudio de Pickard et al.²², conocido con el nombre de SUSPEND, se concluye que el cólico uretral es un proceso común y doloroso y que se precisan tratamientos para la eliminación espontánea de los cálculos. La utilización de antagonistas de los alfa-adrenorreceptores (como tamsulosina) y de estabilizadores de los canales del calcio (como nifedipino) no logró facilitar la eliminación de los cálculos durante las 4 semanas de tratamiento.

Burrows et al.²³ han propuesto el diseño teórico de un ensayo clínico (STONE) para determinar la eficacia de tamsulosina como TEM, tomando como modelos 2 estudios relativamente recientes (Pickard et al., Furyk et al.) en los que la utilización de tamsulosina en comparación con placebo no había presentado beneficio, y cuestionando, por tanto, la TEM. En el diseño de Burrows et al.²³, los pacientes recibirían durante 28 días tamsulosina o placebo. A lo largo de este periodo, desde la aleatorización hasta el fin del ensayo, contactarían en 5 ocasiones con los pacientes, y posteriormente a los 90 días de la postaleatorización. El resultado principal sería la eliminación del cálculo, determinado por la visualización o captura por parte del mismo paciente, y los resultados secundarios serían el tiempo desde la aleatorización hasta la eliminación del cálculo, la necesidad de intervención quirúrgica o litotricia, el tiempo con periodos de dolor y la utilización de analgésicos. Los autores aseguraban que los resultados del ensayo darían una información muy importante con respecto al uso de la TEM, y en concreto de los bloqueantes alfa-adrenérgicos en pacientes con cálculos renales que acuden a urgencias con síntomas agudos.

Conclusiones

En los trabajos y ensayos clínicos publicados entre los años 2006 y 2015, la metodología de los estudios es deficiente y los resultados pueden presentar sesgos.

El tamaño del cálculo parece ser el factor determinante del beneficio que aporta tamsulosina. Hay ensayos con tamaños de cálculos ≤ 5 mm y otros con cálculos ≤ 9 mm, por lo que los resultados no son comparables entre sí.

En algunos estudios, la disminución en la utilización de analgésicos es el mayor beneficio que aporta tamsulosina.

En cualquier caso, debe tenerse en cuenta la baja adherencia a la TEM a partir de la segunda semana de tratamiento.

Según los resultados obtenidos y la evidencia revisada, deberían realizarse más estudios con fármacos, estratificando el tamaño y determinando la localización de los cálculos para poder actualizar las guías sobre la TEM. ■

Bibliografía

1. Türk C, Petrík A, Sarica K, et al. EAU guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur Urol.* 2016; 69: 468-474.
2. Curhan GC. Epidemiology of Stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007; 34: 287-293.
3. Preminger GM, Tselius HG, Assimos DG, et al. Guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol.* 2007; 178: 2.418-2.434.
4. Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *Am J Roentgenol.* 2002; 178: 101-103.
5. Teichman J. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med.* 2004; 350: 684-693.
6. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, et al. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol.* 2004; 172: 568-571.
7. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet.* 2006; 368: 1.171-1.179.
8. Wang RC, Smith-Bindman R, Whitaker E, et al. Effect of tamsulosine on stone passage for ureteral stones: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2017; 69: 353-361.
9. García-Mora A, Reyes-Vallejo L. Evolución en el tratamiento médico de los síntomas del tracto urinario bajo en hombres. *Rev Mex Urol.* 2015; 75: 30-37.
10. Boyd K, Hilar O. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of lower-urinary-tract symptoms and dysfunction in women. *Ann Pharmacother.* 2014; 48: 711-722.
11. Robinson D, Cardozo L, Terpstra G, Bolodeoku J. Tamsulosin study group. A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int.* 2007; 100: 840-845.
12. Bird ST, Delaney JAC, Brophy JM, et al. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ.* 2013; 347: f6320.
13. Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MA, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 355: 16112/doi: 10.1136/bmj16112.
14. Furyk JS, Chu K, Banks C, et al. Distal ureteric and tamsulosin: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicentre trial. *Ann Emerg Med.* 2016; 67: 86-95.
15. Campschroer T, Zhu X, Vernooij RWM, Lock MTWT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 4: CD008509/doi: 10.1002/14651858.CD008509.pub3.
16. Ye Z, Zeng G, Yang H, et al. Efficacy and safety of tamsulosin in medical expulsive therapy for distal ureteral stones with renal colic: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2018; 73: 385-391.
17. Meltzer AC, Burrows PK, Wolfson AB, et al. Effect tamsulosin of passage ureteral stones. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(8): 1.051-1.057.
18. Bell JR, Penniston KL, Best SL, Nakada Y. A survey of patient preferences regarding medical expulsive therapy following the SUSPEND trial. *Can J Urol.* 2017; 24: 8.827-8.831.
19. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol.* 2009; 56: 455-471.
20. Hermanns T, Sauermann P, Rufibach K, et al. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? Results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2009; 56: 407-412.
21. Singh SK, Pawar DS, Griwan MS, et al. Role tamsulosin in clearance of upper ureteral calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy. A randomized controlled trial. *J Urol.* 2011; 8: 14-20.
22. Pickard R, MacLennan G, Ruth TL, et al. Medical expulsive therapy in adults with uretic colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 341-349.
23. Burrows PK, Hollander JE, Wolfson AB, et al. STONE Study investigators. Design and challenges of a randomized clinical trial of medical expulsive therapy (tamsulosin) for urolithiasis in the emergency department. *Contemp Clin Trials.* 2017; 52: 91-94.

F O R T U N E

F A V O U R S

T H E

B O L D

V i r g i l

We don't turn and look the other way when faced with a challenge. Making a difference in healthcare means having the courage to explore new ground. It means taking responsibility for the availability

of new options for people with complex immune-inflammatory conditions, and pushing the boundaries of research and development to find them. Our bold decisions are sometimes

unexpected or unconventional, but they are always made with the patient in mind.

Committed to improving the lives of patients worldwide®



Formulación magistral y excipientes en pediatría

C. Cañete Ramírez¹, M. García Palomo², B. García-Palop¹, M.J. Cabañas Poy¹

¹Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. Área Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

²Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

RESUMEN

La falta de medicamentos comercializados adaptados a las necesidades del paciente pediátrico hace necesaria la elaboración de fórmulas magistrales, donde el farmacéutico tiene un papel clave en el diseño de la fórmula y en la elección de los excipientes. Algunos excipientes aceptables en formulaciones para pacientes adultos pueden no ser adecuados para uso pediátrico.

Palabras clave: Formulación magistral, excipientes, pediatría.

ABSTRACT

Pharmaceutical compounding and excipients in paediatrics

The lack of medication on the market to meet the needs of paediatric patients makes compounding necessary; the pharmacist plays a key role here in designing the formula and choosing the excipients. Some excipients which are acceptable in formulas for adult patients may not be suitable for paediatric use.

Keywords: Pharmaceutical compounding, excipients, paediatrics.

Introducción

Los medicamentos comercializados a menudo no son adecuados para su utilización en la población pediátrica, ya sea por presentarse en una dosificación o forma farmacéutica inapropiada o por los excipientes que contienen. Por este motivo, la formulación magistral es, en muchos casos, la única alternativa para proporcionar formas farmacéuticas apropiadas para estos pacientes.

El diseño de una fórmula magistral es clave para asegurar una preparación estable y segura que permita administrar el medicamento fácilmente teniendo en cuenta las características del paciente.

Así, las formulaciones líquidas orales son las presentaciones más adecuadas para pacientes pediátricos, ya que permiten proporcionar la dosis adecuada de forma fácil y segura. Sin embargo, debe recordarse que para la elaboración de una fórmula magistral deben utilizarse sustancias auxiliares o excipientes, que contribuyen a que el principio activo se formule de manera estable, eficaz y segura. La Ley de garantías y uso racional de los medicamen-

tos y productos sanitarios (Ley 29/2006) define «excipiente» como «aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad»¹.

La elección de los excipientes es un paso crítico en el desarrollo de formulaciones pediátricas, puesto que algunos excipientes aceptables en formulaciones para pacientes adultos pueden no ser adecuados para uso pediátrico¹⁻³. A continuación, se describen las características de los principales excipientes utilizados en formulación magistral, así como las precauciones que deben tenerse en cuenta en determinados grupos de edad y en determinados grupos de pacientes por sus patologías de base.

Desde el punto de vista de la seguridad, las formulaciones deben ser lo más simples posible, reduciendo al máximo el número de excipientes que se va a emplear. Para elegir correctamente un excipiente, deben tenerse en cuenta los siguientes factores asociados a sus características físico-químicas y las del principio activo.

Correspondencia:

C. Cañete Ramírez

Correo electrónico: ccanete@vhebron.net

Polaridad del vehículo

Ha de ser lo más parecida a la del soluto. Para sustancias hidrófilas puede utilizarse como vehículo agua o disolventes no acuosos, aunque deben ser hidrosolubles o hidromiscibles, y para las sustancias hidrófobas vehículos no polares.

En el caso de las «soluciones orales», los excipientes más comúnmente usados son los «vehículos», que se emplean para posibilitar la adaptación posológica de medicamentos a la población pediátrica y a pacientes con problemas de deglución. Destacan los siguientes¹:

Agua

No puede emplearse cualquier tipo de agua; debe ser agua de la que se hayan eliminado todo tipo de impurezas. Para la elaboración de fórmulas magistrales no estériles, tanto de uso interno como externo, debe utilizarse agua purificada².

Alcoholes

Se usan para principios activos que son insolubles en agua o que sufren hidrólisis. Su utilización no está exenta de riesgos, ya que poseen efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) cuando se sobrepasa una dosis máxima. En función de la edad del paciente, existe una cantidad límite que no debe sobrepasarse. El Comité de Medicamentos de la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda que la cantidad máxima de etanol para una dosis de un medicamento no supere una concentración en sangre de 25 mg/100 mL. El estudio «*Ethanol in liquid preparations intended for children*» (publicado por la AAP) aporta ecuaciones y tablas de valores que permiten calcular el volumen y concentración de preparados con etanol que resulten seguros³. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) establece una cantidad inferior a 6 mg/kg/dosis para niños menores de 6 años, pero las cantidades máximas recomendadas todavía no se han establecido para neonatos y lactantes⁴.

A efectos prácticos, el contenido en etanol puede minimizarse añadiendo otro solvente que sea menos tóxico, como la glicerina.

Polialcoholes

- **Propilenglicol** (disolvente/cosolvente de soluciones orales, tópicas y parenterales). Cuando se asocia a parabenos, el propilenglicol potencia el efecto conservante de los mismos. La dosis máxima diaria está establecida en 1 mg/kg en lactantes menores de 4 semanas, en 50 mg/kg en niños menores de 5 años y en 500 mg/kg en adultos. Debido a la inmadurez de su sistema enzimático, hay que tener especial precaución en los menores de 4 años, ya que puede producir depresión del SNC.
- **Glicerol**. El glicerol es un disolvente que presenta además propiedades edulcorantes y conservantes. Se ha establecido una cantidad máxima de 10 g/dosis, ya que en cantidades superiores puede producir cefalea y molestias gastrointestinales.
- **Sorbitol**. Se emplea en solución al 70% como vehículo de líquidos orales. Sustituye a la sacarosa en pacientes diabéticos, pero debe usarse con precaución en cantidades altas porque puede producir diarrea osmótica. En niños menores de 2 años se ha establecido una ingesta máxima de 5 mg/kg/día, ya que es probable que no se haya diagnosticado aún una posible intolerancia hereditaria a la fructosa. Para mayores de 2 años se ha establecido una ingesta máxima de 140 mg/kg/día.

Polietilenglicoles (PEG)

Son sustancias polares e hidrosolubles que se utilizan como cosolventes, agentes suspensores y viscosizantes. En formulaciones líquidas, el más usado es el PEG 400. Puede producir cierto efecto laxante por vía oral, estableciéndose la dosis máxima diaria en adultos en 10 mg/kg/día.

En caso de principios activos insolubles en agua, inestables en disolución o de sabor desagradable, es apropiado el uso de «suspensiones orales». Para evitar la sedimentación de las mismas, deben utilizarse «agentes suspensores» o «viscosizantes». En función del pH de máxima estabilidad del principio activo, puede elegirse entre los siguientes indicados en la tabla 1¹.

Tabla 1

Viscosizantes y pH generado en el medio

	pH
Metilcelulosa 1%	5,5-8
Carboximetilcelulosa 1%	6-8,5
Hidroxipropilcelulosa 1%	5-8,5
Hidroxipropilmetilcelulosa 1%	5,5-8

pH del medio

El vehículo debe proporcionar un pH adecuado para garantizar la solubilidad y/o estabilidad del principio activo, sin perder de vista la tolerancia fisiológica del preparado.

Cuando el principio activo es estable a un pH muy distinto del fisiológico, es preferible formularlo con un ácido o una base débil porque el pH de la fórmula es rápidamente neutralizado por los sistemas tampón del organismo. En las soluciones orales, podemos utilizar ácido cítrico para disminuir el pH, e hidróxido sódico para aumentarlo.

Sin embargo, cuando el principio activo sólo es estable en un rango de pH muy estrecho y muy diferente del fisiológico, hay que recurrir al uso de una solución reguladora que mantenga el pH de estabilidad, aunque su capacidad tamponante no debe ser muy potente, para que al administrar la fórmula los sistemas tampón fisiológicos puedan ajustar el pH al rango fisiológico. Un *buffer* adecuado para mantener el pH en 3-5 sería el tampón citrato (ácido cítrico/citrato sódico). Para mantener el pH entre 5,9 y 8 el tampón fosfato (fosfato monosódico/fosfato disódico) es el más indicado.

Características físico-químicas del principio activo

Cuando se formulen principios activos susceptibles de hidrólisis, los excipientes hidratados deben evitarse. Por ejemplo, se puede utilizar el vehículo líquido oral anhidro USP, que se elabora con sacarina 100 mg, butilhidroxitolueno 100 mg y aceite de almendras (cantidad suficiente para 100 mL), y, en caso necesari-

rio, puede añadirse una esencia miscible en aceite. Un ejemplo es la formulación del ácido acetilsalicílico oral 16 mg/mL para desensibilizaciones a Aspirina® en adultos y como antiagregante en niños⁵.

Vehículos que contienen sacarosa

Un jarabe es una solución de sacarosa concentrada e hipertónica. Los jarabes son vehículos ampliamente utilizados y apropiados para principios activos hidrosolubles^{6,7}.

El jarabe simple USP contiene 850 g de sacarosa y 450 mL de agua para cada litro de jarabe. A pesar de ser muy concentrada, la solución no está saturada (1 g de sacarosa se disuelve en 0,5 mL de agua, por lo tanto sólo necesitaríamos 425 mL de agua para disolver los 850 g de sacarosa). Este ligero exceso de agua mejora la estabilidad del jarabe en un rango de temperaturas, lo que permite la conservación en frío sin cristalización.

Los componentes de un jarabe son^{6,7}:

- **Agua purificada.**
- **Azúcar** (sacarosa) o **sustitutos del azúcar** (edulcorantes artificiales). Tradicionalmente los jarabes contienen sacarosa (en un rango del 60-80%). Debido a su dulzor inherente y a la viscosidad moderada, no es necesario añadir otros edulcorantes ni viscosizantes. Además, la alta concentración de sacarosa y la poca disponibilidad del agua (baja actividad del agua) le confieren propiedades conservantes. Hay que tener en cuenta que, en caso de diluir el jarabe, debemos considerar añadir conservantes.

Los jarabes de sacarosa pueden elaborarse o comprarse a los proveedores habituales. En este último caso, ya contienen los excipientes conservantes. Conviene consultar los certificados de análisis porque, en función de los conservantes utilizados, el pH de los jarabes de sacarosa comerciales puede variar.

En algunas formulaciones se sustituye la sacarosa por bases sin azúcar. Uno de los más utilizados es el sorbitol, aunque podemos encontrar formulaciones de vehículos sin azúcar más complejas.

- **Conservantes.** Como se ha comentado anteriormente, los jarabes que contienen altas concentraciones de sacarosa no precisan conservantes. En cambio,

en los jarabes sin azúcar sí es necesario añadir un conservante. Los más utilizados son la asociación de parahidroxibenzoatos (metilhidroxibenzoato y propilhidroxibenzoato en una *ratio* 9:1) en una concentración del 0,1-0,2%, el benzoato sódico (0,1-0,2%) o el sorbato potásico (0,1-0,2%). Debe tenerse en cuenta que, al añadir conservantes, puede variar el pH del jarabe.

Conservantes

Debemos conocer el pH de estabilidad del principio activo en solución. Si añadimos algún conservante a la fórmula oral, tenemos que conocer el rango de pH en el cual mantiene su actividad antimicrobiana, y comprobar si dicho pH es compatible con el principio activo (tabla 2)¹.

Vehículos «listos para usar»

En las últimas décadas, han surgido varios vehículos elaborados que ofrecen la ventaja de ser formulaciones bien testadas, con caducidad generalmente superior, y que están elaboradas bajo estricto control de calidad. Combinan varios excipientes con propiedades fundamentalmente «suspensoras» y edulcorantes, y para ser usados sólo requieren la dispersión de los principios activos farmacéuticos.

Todos estos vehículos contienen conservantes, lo cual es beneficioso desde el punto de vista de estabilidad microbiológica, pero podría limitar su uso en ciertas poblaciones como los neonatos. Muchos pre-

parados están diseñados para aportar un pH en el rango ácido, lo que nos permite garantizar la estabilidad de la mayoría de los principios activos.

Además, suele haber estudios de estabilidad publicados, lo que nos ayuda a establecer con seguridad el periodo de validez de la fórmula.

Precauciones

Los excipientes farmacéuticos son componentes esenciales y necesarios para garantizar la estabilidad físico-química y microbiológica de los medicamentos, así como su aceptación por parte de los pacientes. A pesar de ser sustancias inactivas desde el punto de vista farmacológico, pueden producir efectos adversos importantes en determinados grupos de pacientes pediátricos⁸⁻¹¹, entre los que debemos destacar los siguientes:

Pacientes neonatos (del nacimiento hasta el primer mes de edad)

Es especialmente importante elaborar fórmulas lo más sencillas posible, con el mínimo contenido en excipientes. En los últimos años, disponemos de diferentes publicaciones que recogen excipientes potencialmente dañinos en neonatos¹²⁻¹⁴.

Algunos de los más importantes son:

- El etanol y el propilenglicol deben evitarse porque la vía metabólica se encuentra limitada y pueden producir depresión del SNC.
- El alcohol bencílico, el ácido benzoico y los benzoatos están contraindicados, ya que estos pacientes no pueden eliminarlos de manera adecuada debido a la inmadurez de su metabolismo. El alcohol bencílico puede producir acidosis metabólica, y el ácido benzoico y los benzoatos pueden aumentar el riesgo de kernícterus.
- No utilizar excipientes innecesarios como colorantes, saborizantes y edulcorantes.
- Evitar la administración de soluciones hipertónicas, como jarabes concentrados o sorbitol al 70%, ya que podrían aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante.
- Un vehículo líquido apropiado para este grupo de pacientes puede ser el gel de metilcelulosa al 1% sin conservantes.

Tabla 2

Conservantes y pH generado en el medio

Conservante	Concentración (%)	pH
Ácido benzoico/ benzoato sódico	0,1-0,2	2,5-4,5
Ácido sórbico	0,05-0,2	4,5-6
Alcohol bencílico	1-2	5-8
Alcohol etílico	15-17 del agua libre	-
Metilparabeno	0,01-0,2	4-8
Propilparabeno	0,01-0,02	4-8

Pacientes pediátricos (a partir del primer mes de edad)

- Evitar el etanol y el propilenglicol, especialmente en pacientes menores de 4 años. La actividad alcohol-deshidrogenasa se equipara a la del paciente adulto aproximadamente a los 5 años de edad.
- Los conservantes no están contraindicados, pero sólo deberían utilizarse en caso necesario (especialmente en lactantes). Puede valorarse sustituir el conservante por la conservación en nevera y un plazo de validez más corto. Sin embargo, es necesario asegurarse de que el cuidador entiende la importancia de las condiciones de conservación y el peligro asociado a la administración de un preparado que sobrepasa la fecha de caducidad.
- Se recomienda evitar colorantes y saborizantes, ya que se han asociado a hipersensibilidad y a otras reacciones adversas.

Pacientes con restricciones

- Diabéticos. No utilizar sacarosa (usar vehículos con sorbitol, y vehículos preparados con derivados de la celulosa, como la metilcelulosa o la carboximetilcelulosa sódica).
- Pacientes con dieta cetogénica. Como norma general, no utilizar fuentes de carbohidratos (lactosa, sacarosa, almidones, sorbitol, propilenglicol, dextrinomalto...). Para elaborar fórmulas orales, deben utilizarse vehículos preparados con derivados de la celulosa (como la metilcelulosa o la carboximetilcelulosa sódica) en el caso de principios activos insolubles en agua, y agua como vehículo en principios activos hidrosolubles. Siempre que sea posible, es preferible formular partiendo de materia prima. Si se parte de formas farmacéuticas comercializadas para elaborar la fórmula, deben revisarse los excipientes ya que pueden contener lactosa y almidones que han de evitarse.
- Pacientes con sonda nasogástrica. En principio no hay restricción de excipientes, pero no es necesario añadir agentes auxiliares como los saborizantes, edulcorantes o colorantes.

En la tabla 3 se describen los excipientes considerados más relevantes por los efectos adversos que pue-

den producir en pacientes pediátricos y en aquellos con intolerancias⁸⁻¹⁴.

Debemos tener presente que algunas de las cantidades máximas recomendadas se han establecido para población adulta. A pesar de que en los últimos años se han desarrollado iniciativas para promover el estudio de la exposición a excipientes en pacientes pediátricos, como la iniciativa europea ESNEE (European Study of Neonatal Excipient Exposure) y la base de datos STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics), todavía faltan datos sobre cantidades recomendadas en niños. Existe, por tanto, una necesidad cada vez mayor de conocer y optimizar el conocimiento de la farmacología clínica de los excipientes, fundamentalmente en poblaciones especiales como los pacientes neonatales y pediátricos¹⁵⁻¹⁷.

Recomendaciones en caso de no disponer de bibliografía

Cuando es necesario formular un principio activo del que no existe una fórmula magistral en la bibliografía, debe seleccionarse un vehículo que sea compatible, que asegure la estabilidad del principio activo y contemple las características del paciente (edad, alergias e intolerancias), como ya se ha comentado en todos los puntos anteriores.

Finalmente, a modo de resumen, sería imprescindible considerar las siguientes recomendaciones:

- Medir el pH: éste debe mantenerse estable y dentro del rango de mayor estabilidad del principio activo.
- En el caso de los principios activos hidrosolubles, puede prepararse una solución (con agua o jarabe). Hay que comprobar que el pH es el adecuado para asegurar la solubilidad del principio activo.
- En el caso de los principios activos poco solubles, puede prepararse una suspensión (con agentes suspensores o una mezcla 1:1 del viscosizante con jarabe). Hay que comprobar que es homogénea y se redispersa con facilidad.
- Comprobar las características organolépticas, incluido el sabor. En caso de que la fórmula tenga muy mal sabor, también es posible enmascararlo en el momento de la administración, recomendando al paciente que tome batidos, zumos, etc.

Tabla 3

Excipientes con consideraciones especiales en pediatría			
Excipientes	Recomendaciones	Ingesta diaria admitida	Efectos adversos
Ácido benzoico, benzoatos (conservantes)	<ul style="list-style-type: none"> No recomendado en neonatos (riesgo de kernícterus) 	5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Desplaza la bilirrubina de la albúmina, aumenta la bilirrubinemia y el riesgo de kernícterus
Alcohol bencílico (conservante)	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado en neonatos (metabolismo inmaduro) Evitar en niños <3 años 	5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Acidosis metabólica, depresión respiratoria y del SNC en neonatos y niños <3 años
Aspartamo (edulcorante artificial)	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado en fenilcetonuria 	40 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con fenilcetonuria: daño cerebral
Etanol (solvente)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas 	6 mg/kg/dosis (<6 años)	<ul style="list-style-type: none"> Depresión respiratoria y del SNC, toxicidad cardiovascular
Lactosa (diluyente)	<ul style="list-style-type: none"> Vigilar en pacientes con intolerancia a la lactosa Contraindicada en galactosemia 	ND	<ul style="list-style-type: none"> Síntomas de intolerancia a la lactosa: distensión y dolor abdominal, diarrea, deshidratación, acidosis metabólica En pacientes con galactosemia: fallo hepático, cataratas y retraso mental
Polisorbato 80 (humectante)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas 	10 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome E-ferol en neonatos: trombocitopenia, disfunción renal, hepatomegalia, colestasis, ascitis, hipotensión, acidosis metabólica
Propilenglicol (solvente)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en niños <4 años (vía metabólica limitada) 	1 mg/kg (neonatos) 50 mg/kg (<5 años) 500 mg/kg (adultos)	<ul style="list-style-type: none"> Depresión del SNC Efecto laxante debido a la elevada osmolaridad tras la administración oral
Propilparabeno (conservante)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en neonatos 	2 mg/kg (aplicable a todas las edades, incluido neonatos)	<ul style="list-style-type: none"> Hiperbilirrubinemia en neonatos, reacciones de hipersensibilidad
Sorbitol (diluyente y edulcorante)	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (se metaboliza a fructosa) 	5 mg/kg (≤ 2 años) 140 mg/kg (>2 años)	<ul style="list-style-type: none"> Diarrea osmótica
Sulfitos (antioxidantes)	<ul style="list-style-type: none"> Evitar en pacientes asmáticos 	ND	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmo
Tartrazina, quinoleína, xantina (colorantes)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas 	ND	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones de hipersensibilidad

ND: no disponible; SNC: sistema nervioso central.

- Según la USP 795 y la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, puede darse un plazo de validez de 14 días a una formulación de estas características, aunque no hay ningún estudio de estabilidad publicado. ■

Bibliografía

1. Piñero Corrales G (coord.). Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Situación actual. 1.^a Ed., 2011. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/FARMACOTECNIA/AspectosPracticos.pdf>
2. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la SEFH. Farmacotecnia. Boletín informativo. 2013; 3(1). Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/boletines-farmacotecnia/boletin-enero-abril-2013.pdf>
3. American Academy of Pediatrics. Committee on drugs. Ethanol in liquid preparations intended for children. *Pediatrics*. 1984; 73(3): 405-407.
4. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Questions and answers on ethanol used in the context of the revision of the guideline on “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use” (CPMP/463/00). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162033.pdf
5. Allen Loyd V Jr. Aspirin 80 mg/5 ml oral liquid, anhydrous. *Int J Pharma Compounding*. 2007; 11: 154.
6. David J. Woods. Formulation in Pharmacy Practice. *HealthCare Otago*, 1.^a Ed., 1993.
7. Thompson JE, Davidow LW. *A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice*. Wolters Kluwer, 3.^a Ed., 2009.
8. European Medicines Agency. EMEA reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
9. American academy of pediatrics committee on drugs. “Inactive” ingredients in pharmaceutical products: Update (subject review). *Pediatrics*. 1997; 99(2): 268-278.
10. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Farmaco*. 2013; 58(8): 541-550.
11. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Annex to the European Commission guideline on “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use” (SANTE-2017-11668). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf
12. Turner MA, Duncan JC, Shah U, et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: lessons from food safety and other areas. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014; 73: 89-101.
13. García-Palop B, Movilla Polanco E, Cañete Ramírez C, Cabañas Poy MJ. Harmful excipients in medicines for neonates in Spain. *Int J Clin Pharm*. 2016; 38(2): 238-242.
14. Nellis G. The use of excipients in medicines administered to neonates in Europe. University of Tartu Press, 2017.
15. Allegaert K. Neonates need tailored drug formulations. *World J Clin Pediatr*. 2013; 2(1): 1-5.
16. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: Part 2-The pilot version. *Int J Pharm*. 2013; 457(1): 310-322.
17. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child*. 2015; 100(7): 694-699.



«Lo más importante es aunar la preparación de los profesionales de farmacia hospitalaria con una mayor autonomía de decisión y la sostenibilidad del sistema»

Juan Muñoz Moreno
Director Regional Access & Business

Juan Muñoz es licenciado en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense de Madrid, PDG por la escuela de negocios IESE y Máster en Gestión y Planificación Sanitaria para Directivos en Salud (Universidad Europea). Cuenta con una dilatada trayectoria en la industria farmacéutica, que empezó en Janssen ocupando diversas posiciones de liderazgo en el área de Ventas & Marketing durante más de 15 años. Se incorporó a Celgene en enero de 2012 como gerente de la Unidad de Oncología, liderando el equipo comercial a nivel nacional. En 2013 fue promocionado a Director Comercial formando parte del Comité de Dirección. Previo a su nombramiento como director de Acceso Regional y Negocio, ocupó la posición de BUD de la franquicia de I&I.

–¿Qué perfil se demanda para la posición de director de acceso?

–Debe combinar experiencia en negocio con capacidades de acceso. Tiene que conocer el funcionamiento del Sistema Nacional de Salud (SNS) desde la consulta hasta el estrato político. Sólo con una visión global del negocio se puede conseguir desarrollar adecuadamente esta función, que cada vez es más importante en el sector.

–Dentro de esa importancia creciente que menciona, ¿qué herramientas tiene su posición para lograr sus objetivos?

–Lo más importante es el equipo, es básico. La labor del director es crear un clima de confianza y promover un trabajo solidario e intenso. Debemos liderar desde el conocimiento y la experiencia, sin olvidar el trabajo de campo. Es fundamental estar en el día a día dando servicio al cliente y apoyando al equipo. Es importante mantener la motivación de los colaboradores y ayudarles a tomar las mejores decisiones.

–La farmacia hospitalaria es una de sus principales áreas de trabajo. ¿Qué futuro le augura?

–La preparación de los profesionales de farmacia hospitalaria es cada vez mayor, acorde con los avances en la investigación. Creo que lo más importante es aunar esa preparación con una mayor autonomía de decisión y la sostenibilidad del sistema. Ellos deben ser los garantes de la innovación. Nosotros como industria ejerceremos un papel clave para ayudar en ese camino, siempre desde la transparencia y la confianza.

–Su trabajo es nacional, pero ¿existen diferencias según las regiones u hospitales?

–Existen, son retadoras, y para solventarlas la fórmula es trabajo y experiencia, sin olvidar una buena comunicación entre las dos partes. La combinación de estos elementos con el equipo apropiado permite solucionar los llamados problemas de acceso. Por eso es tan importante estar pegado al terreno, conocer bien el funcionamiento del SNS y entender las necesidades del negocio y de los clientes. No podemos aplicar la misma fórmula en un hospital de una gran ciudad que en una comunidad uniprovincial. Hay que comprender cada situación, analizarla de manera aislada, dialogar y proponer soluciones efectivas. ■



TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Comentario Estudio POLLUX

Dr. Joan Bladé

Responsable de la Unidad de Amiloidosis y Mieloma (UDAM). Hospital Clínic. Barcelona.
Jefe del Grupo de Investigación sobre Mieloma y otras Gammopatías Monoclonales del IDIBAPS

El estudio POLLUX consistió en un ensayo clínico aleatorizado entre DRd (brazo experimental) versus Rd (brazo control) para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios que hubiesen recibido una o más líneas de tratamiento

El tratamiento inicial de los pacientes con mieloma múltiple (MM) no candidatos a autotrasplante (TASPE) consiste en melfalán, prednisona y bortezomib (MPV)¹, o bien en lenalidomida y dexametasona de forma continua². En los pacientes candidatos a TASPE se efectúa un tratamiento de inducción a base de bortezomib, talidomida y dexametasona, seguido de dosis elevadas de melfalán con rescate de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica³.

La elección del tratamiento de rescate en la primera recaída dependerá de los componentes del tratamiento inicial, así como de la eficacia (en forma de respuestas de alta calidad y supervivencia libre de progresión [SLP]) y de la toxicidad. En pacientes cuya primera línea se ha basado en inhibidores del proteasoma, el tratamiento de rescate de elección se basará en lenalidomida y dexametasona sola o bien asociada a carfilzomib, daratumumab, ixazomib o elotuzumab. Los mejores resultados se han obtenido con los «tripletes» con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (estudio ASPIRE)⁴ y con daratumumab, lenalidomida y dexametasona (estudio POLLUX)⁵, si bien ciertos pacientes también se pueden beneficiar de asociar elotuzumab o ixazomib a lenalidomida/dexametasona^{6,7}. En los pacientes en quienes la primera línea de tratamiento se haya basado en inmunomoduladores (IMiD), la terapia de la recaída se basará en

inhibidores del proteasoma (*ver comentario al estudio CASTOR*).

Estudio POLLUX

El estudio POLLUX⁵ (daratumumab, lenalidomida y dexametasona [DRd] frente a lenalidomida y dexametasona [Rd] en pacientes con mieloma múltiple [MM] en recaída) consistió en un ensayo clínico aleatorizado entre DRd (brazo experimental) versus Rd (brazo control) para pacientes con MM en recaída o refractarios que hubiesen recibido una o más líneas de tratamiento. La aleatorización (1:1) se estratificó en función de las líneas previas de tratamiento, el International Staging System y el tratamiento previo con lenalidomida o no.

La lenalidomida (25 mg los días 1-21) y la dexametasona (40 mg los días 1, 8, 15 y 22) se administraron en ciclos con intervalos de 4 semanas, y el daratumumab en el brazo experimental a dosis de 16 mg/kg i.v. los días 1, 8, 15 y 22 en los ciclos 1 y 2, los días 1 y 15 en los ciclos 3 a 6, y cada 4 semanas a partir del ciclo 7. En caso de insuficiencia renal se ajustó la dosis de lenalidomida, y a los pacientes mayores de 75 años se les permitió disminuir la dosis de dexametasona a 20 mg por semana. El tratamiento se planificó hasta la progresión de la enfermedad.

El objetivo principal del estudio fue la SLP y los principales objetivos secundarios fueron: la tasa

de respuesta global y la tasa de respuestas de alta calidad (remisión completa [RC], enfermedad mínima residual [EMR] negativa, duración de la respuesta y supervivencia global [SG]). Se incluyen en el estudio a 569 pacientes (286 en DRd y 283 en Rd); los dos grupos estuvieron equilibrados en cuanto a las características de los pacientes.

El tratamiento con DRd se asocia a una prolongación significativa de la SLP y a una elevada tasa de respuestas de alta calidad, sin una toxicidad significativamente superior a la del brazo control con Rd

Resultados de la publicación principal

Tras una media de seguimiento de 13,5 meses, la mediana de SLP en el brazo experimental no se había alcanzado, mientras que la del grupo control fue de 18,8 meses, con SLP al año del 83,2 y del 60,1%, respectivamente. Por otra parte, la *hazard ratio* (HR) fue de 0,37; es decir, un 67% de reducción de riesgo de progresión o muerte en favor de la rama experimental incluyendo daratumumab ($p < 0,001$). En todos los subgrupos, cuyo análisis estaba previsto por protocolo, se observó un beneficio significativo del brazo DRd; así pues, la prolongación de la SLP al añadir daratumumab fue independiente del número de líneas previas de tratamiento o de si los pacientes habían sido previamente expuestos o no a lenalidomida. La tasa global de respuestas fue superior al brazo de daratumumab (92,9 frente al 76,4%; $p < 0,001$).

Más importante aún fue el hecho de la tasa de respuestas de alta calidad, a saber: RC (43,1 frente al 19,2%) y la consecución de enfermedad mínima residual negativa (MRD) de 3 a 5 veces superior a favor del brazo experimental. A mayor abundamiento, las respuestas más notables se asociaron a SLP más prolongadas. En el momento de la publicación no se observaron diferencias significativas en la SG. En la última actualización del estudio, con una mediana de seguimiento de 32,9 meses, se mantiene la diferencia en SLP (cuya mediana no se había alcanzado con DRd vs. 17,5 meses con una tasa de SLP a los 30 meses del 58 vs. al 35%, con una HR de 0,44 y $p < 0,0001$)⁸.

La tasa de RC en la serie actualizada es del 55 vs. 23%, con una tasa de EMR negativa de más de 3 veces con DRd frente a Rd. El tiempo hasta el próximo tratamiento también fue muy superior, sin que el tratamiento con DRd afectara a la eficacia de los tratamientos de rescate tras la progresión.

Respecto a la toxicidad, se observó una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 con DRd (51,9 vs. 37%), que sólo se tradujo en un discreto aumento en infecciones de grado 3 o 4 (28,3 vs. 22,8%), siendo la infección de grado 3 o 4 más frecuente la neumonía, con una incidencia similar en ambos grupos (8,1 vs. 8,5%). La frecuencia de diarrea, astenia o disnea de grado 3 o 4 fue ligeramente superior con daratumumab. La frecuencia de efectos adversos graves fue del 48,8% con DRd y del 42% con Rd. La discontinuación debida a efectos adversos fue del 6,7% en el grupo de daratumumab y del 7,8% en el de Rd, y la muerte atribuida a efectos adversos del 3,9 y del 5,3%, respectivamente. Las reacciones a la infusión se presentaron en el 47,7%; el 92% de ellas se dieron tras la primera infusión, siendo de grado 3 el 5,3% y ninguna de grado 4. Sólo se discontinuó el tratamiento de un paciente por reacción infusional de grado 3.

Se han efectuado estudios biológicos y análisis de subgrupos en los pacientes incluidos en el estudio POLLUX. El régimen DRd induce cambios en

las células *natural killer*, con aumento de la clona y expansión de las células T de memoria, hechos que apoyan que daratumumab también tiene un papel inmunomodulador^{9,10}.

Por lo que se refiere al análisis de subgrupos, el beneficio de DRd fue superior a Rd independientemente del tratamiento previo, función renal y estatus citogenético^{11,12}.

El estudio POLLUX, junto con el estudio CASTOR (Dvd vs. Vd), es el primero en el que la citogenética se ha evaluado por *next generation sequencing* (NGS). En los pacientes con citogenética de alto riesgo, el régimen DRd se mostró más eficaz que Rd tanto en la SLP como en la tasa de EMR negativa. De hecho, en pacientes de alto riesgo la EMR negativa únicamente se obtuvo con DRd.

En resumen, el tratamiento con DRd se asocia a una prolongación significativa de la SLP y a una elevada tasa de respuestas de alta calidad, sin una toxicidad significativamente superior a la del brazo control con Rd. El beneficio es independiente de las líneas de tratamiento previo, de la función renal y del estatus citogenético. De acuerdo con los resultados de este estudio, el régimen DRd ha sido aprobado por las agencias reguladoras FDA y EMEA para el tratamiento de pacientes con MM en recaída o resistente que hayan recibido una o más líneas de tratamiento. ■

Bibliografía

1. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 906-917.
2. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371: 906-917.
3. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PTHEMA/GEM study. *Blood.* 2012; 120: 1.589-1.596.
4. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 142-152.
5. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1.319-1.331.
6. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 621-631.
7. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1.621-1.634.
8. Dimopoulos MA, White D, Benboubker L, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of POLLUX. American Society Hematology (ASH) Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta.
9. Chiu C, Casneuf T, Axel A, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone induces clonality increase and T-cell expansion: results of a phase 3 randomized study (POLLUX). American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, December 3-6, 2016, San Diego.
10. Van de Donk NWC, Adams III H, Vanhoof G, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone results in persistent natural killer (NK) cell with a distinct phenotype and expansion of effector memory T cells in POLLUX, a phase 3 randomized study. American Society Hematology (ASH) Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta.
11. San Miguel JF, Weisel K, Cook G, et al. Efficacy by cytogenetic risk status for daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone or bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. American Society Hematology (ASH) Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta.
12. Moreau P, Oriol A, Kaufman JL, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on prior treatment history, renal function, and cytogenetic risk: subgroup analysis of POLLUX. American Society Hematology (ASH) Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta.



TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Comentario Estudio CASTOR

Dr. Javier de la Rubia

Jefe de Servicio de Hematología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. Profesor de Hematología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir. Valencia

El estudio CASTOR es un ensayo fase III que comparó DVd con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma en recaída

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano dirigido contra el antígeno CD38 ampliamente expresado en las células plasmáticas del mieloma múltiple (MM), y que actúa como un receptor y como una ectoenzima¹. La acción de daratumumab sobre las células neoplásicas es pleiotrópica, incluyendo citotoxicidad mediada por complemento, dependiente de anticuerpo, inducción directa de apoptosis de las células plasmáticas neoplásicas, e inmunomoduladora por inhibición de los linfocitos T-reg CD38+ y de las células mieloides supresoras.

La eficacia y la seguridad de daratumumab como agente único se testaron inicialmente en pacientes con fases avanzadas de enfermedad en dos ensayos fase I-II^{2,3}, posteriormente actualizados en un análisis conjunto, que incluyeron un total de 148 pacientes. La actualización posterior de estos resultados con un seguimiento de 3 años confirmó la elevada actividad antitumoral del fármaco, sin detectarse efectos secundarios diferentes a los inicialmente observados⁴.

Estos resultados fueron la base para el desarrollo de regímenes que incluyeran daratumumab en combinación con otros fármacos con actividad antimieloma comprobada. Así, se diseñaron dos esquemas que combinaban daratumumab con bortezomib y dexametasona (DVd) o con lenalidomida y dexametasona (DRd). Estos regímenes se testaron en pacientes con mieloma en recaída en dos ensayos fase III: el CASTOR, que comparó DVd con bortezomib

y dexametasona (Vd), y el POLLUX, que comparó DRd frente a lenalidomida y dexametasona.

Estudio CASTOR

Un total de 498 pacientes con una media de 2 líneas previas (extremos 1-10) se aleatorizaron en proporción 1:1 a recibir DVd o Vd como tratamiento de rescate. La aleatorización se estratificó en función del ISS, el número de líneas de tratamiento y la administración previa de bortezomib. Los pacientes tratados con Vd recibieron 8 ciclos de 21 días de bortezomib a la dosis habitual y dexametasona. A los pacientes incluidos en la rama DVd se les administró Vd con la misma pauta anterior con la adición de daratumumab (16 mg/kg) una vez a la semana (días 1, 8 y 15) durante los ciclos 1 a 3, una vez cada 3 semanas durante los ciclos 4 a 8 y, posteriormente, una vez al mes hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de efectos adversos graves⁵.

Resultados

Los resultados mostraron la superioridad de DVd, con una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente más larga que se tradujo en una reducción del riesgo de progresión o muerte del 68% frente a los pacientes tratados con Vd⁶. Estos datos, además, se comparan favorablemente con los observados con la combinación de bortezomib con elotuzumab o con panobinostat y con esquemas de dos fármacos que incluyen carfilzomib^{7,8}. Adicionalmente, y como hallazgo destacable, los

beneficios observados con DVd se alcanzaron sin un incremento significativo de toxicidad (con la excepción de la aparición de reacciones infusionales) e independientemente de la edad de los pacientes, del estadio de la enfermedad y del tipo de tratamiento previamente administrado.

El buen perfil de seguridad de DVd y su alta actividad antimieloma, particularmente destacable en pacientes en primera recaída, lo convierten en uno de los tratamientos más eficaces en este grupo de pacientes

El estudio CASTOR ha sido actualizado recientemente, y con una media de seguimiento de 26,9 meses, la mediana de SLP del grupo DVd y Vd fue de 16,7 y 7,1 meses, respectivamente ($p < 0,0001$; *hazard ratio*, 0,32)⁶. Asimismo, en la población general, la tasa de respuestas globales (84%), muy buenas respuestas parciales (62%) y remisiones completas (29%) fueron significativamente superiores con DVd. Este beneficio fue especialmente relevante entre los pacientes que recibieron DVd como tratamiento de la primera recaída, donde se observó un 92% de respuestas globales y un 43% de RC, lo que se tradujo en una SLP de 26,2 meses vs. 7,9 con Vd ($p < 0,0001$; *hazard ratio*, 0,23). Por otro lado, la tasa de enfermedad mínima residual negativa (sensibilidad 10^{-5}) también fue superior con DVd (16 vs. 3%). Por último, la SLP2 y el tiempo hasta el siguiente tratamiento mejoraron también significativamente en el grupo de pacientes tratados con daratumumab.

Entre los efectos adversos asociados a DVd destacan una mayor incidencia de trombocitopenia (45,3 vs. 32,9%) y neutropenia (12,8 vs. 4,2%). Sin embargo, el efecto de clase más característico

de daratumumab es la aparición de reacciones relacionadas con la infusión que se observaron en el 45,3% de los pacientes que recibieron DVd⁵. Estas reacciones aparecieron el 98,2% de las veces durante la primera infusión, y la mayoría fueron de grado 1 o 2 (en 21 pacientes [8,3%] fueron de grado 3 y ninguno desarrolló reacciones de grado 4). Por último, sólo 2 de los 243 pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento prematuramente debido a estas reacciones.

En resumen, los resultados del ensayo CASTOR confirman que DVd es una alternativa muy atractiva para el tratamiento de pacientes con mieloma en recaída o progresión independientemente de la terapia previa administrada. Su buen perfil de seguridad y su alta actividad antimieloma, particularmente destacable en pacientes en primera recaída, lo convierten en uno de los tratamientos más eficaces en este grupo de pacientes. ■

Bibliografía

1. Van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: Back to the future. *Blood*. 2018; 13: 13-29.
2. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1.207-1.219.
3. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1.551-1.560.
4. Usmani SZ, Nahi H, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, Lokhorst HM, et al. Safety and efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma: Final results from GEN501 and SIRIUS. *Blood*. 2017; 130: 3.107.
5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375: 754-766.
6. Spencer A, Hungria V, Mateos MV, Nooka AK, Estell J, Barreto W, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of CASTOR. *Blood*. 2017; 130: 3.145.
7. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Educ Program* 2017; 2.017: 508-517.
8. Moreau P, de Wit E. Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy: implications for treatment decisions. *Br J Haematol*. 2017; 179: 198-218.



TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Posología de daratumumab en mieloma múltiple en recaída

Dra. Estela Moreno

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Daratumumab está indicado en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple (MM) en recaída y/o refractario al tratamiento. Recientemente se ha autorizado en pacientes con MM que hayan recibido al menos una línea de tratamiento, en combinación con lenalidomida y dexametasona o bortezomib y dexametasona

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 kappa, que se une a la proteína de superficie CD38 de las células del mieloma múltiple (MM) y otras células que expresan CD38. Esta unión produce una respuesta del sistema inmunitario del paciente; induce una citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, dependiente del complemento, así como una fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y, por tanto, provoca la lisis de las células que expresan CD38.

La dosis recomendada de daratumumab es de 16 mg/kg, pero la posología varía según la combinación con la que se administre

Está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con MM en recaída y/o refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador, y que hayan progresado al último tratamiento. Recientemente se ha autorizado en pa-

cientes con MM que hayan recibido, al menos, una línea de tratamiento, en combinación con lenalidomida y dexametasona o bortezomib y dexametasona.

La dosis recomendada de daratumumab es de 16 mg/kg, pero la posología varía según la combinación con la que se administre. Debemos conocer estos distintos esquemas de administración de daratumumab e intentar minimizar los posibles errores entre ellos con los sistemas informáticos propios de cada hospital.

La combinación de daratumumab con lenalidomida y dexametasona está basada en el estudio POLLUX, y se resume en la figura 1. La combinación con bortezomib y dexametasona está basada en el estudio CASTOR, y se resume en la figura 2.

Algunas de las principales diferencias de los dos esquemas de administración de daratumumab a tener en cuenta son:

- Con lenalidomida y dexametasona, daratumumab se administra semanalmente, desde la semana 1 a la 8; sin embargo, con bortezomib y dexametasona, se administra semanalmente hasta la semana 9.
- Se administra cada 2 semanas con lenalidomida más dexametasona desde la semana 9 a la 24, y con bortezomib más dexametasona cada 3 semanas desde la semana 10 a la 24.

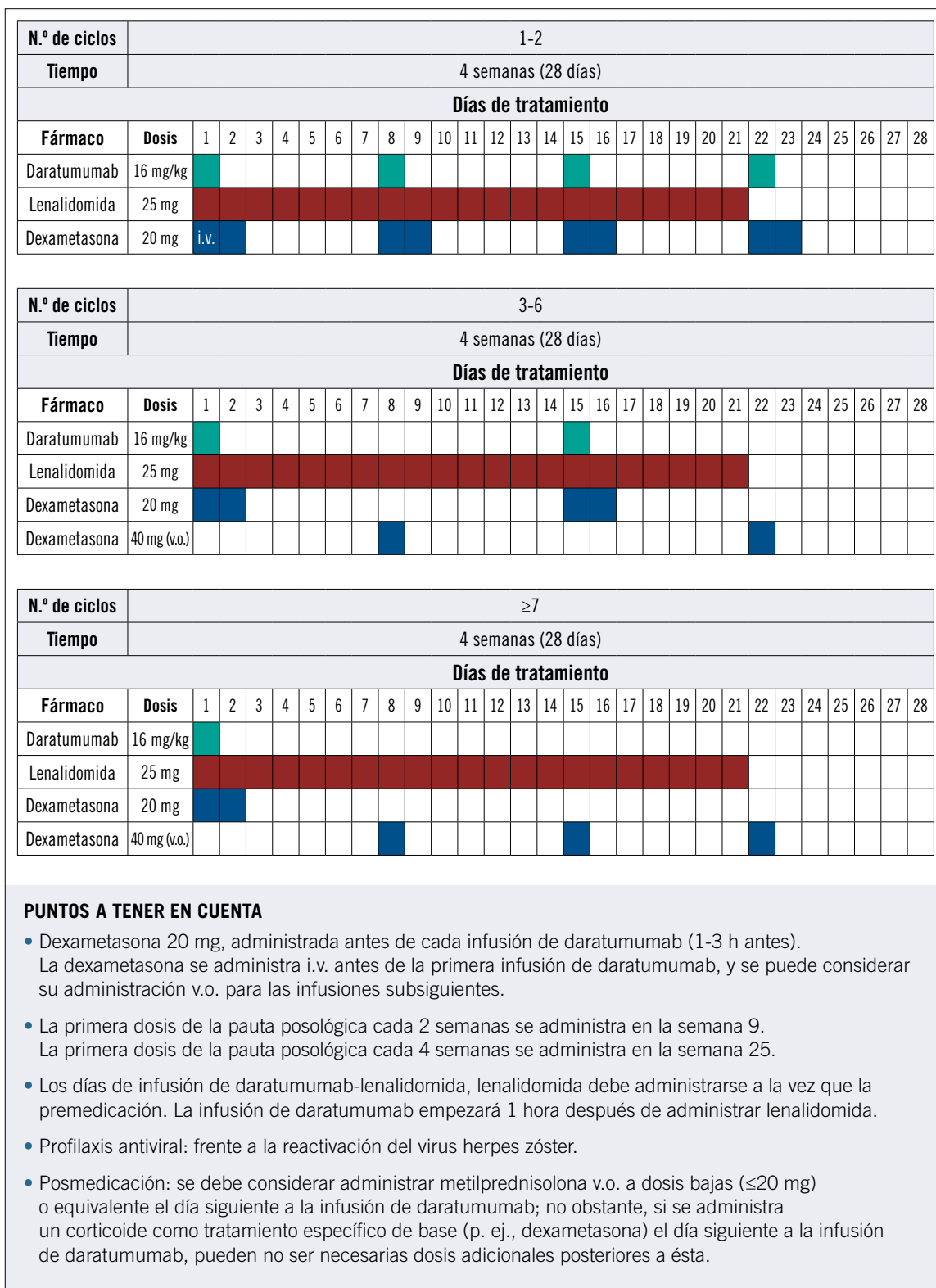


Figura 1. Esquema Recaída Estudio POLLUX

los expertos opinan en mieloma múltiple

Posología de daratumumab en mieloma múltiple en recaída

N.º de ciclos	1-3																					
Tiempo	3 semanas (21 días)																					
Días de tratamiento																						
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Daratumumab	16 mg/kg	■							■							■						
Bortezomib	1,3 mg/m ²	■			■				■			■				Descanso						
Dexametasona	20 mg	i.v. ■	■		■	■			■	■		■	■		Descanso							
Metilprednisolona	PRE: 60-100 mg (i.v./v.o.); POST: 20 mg (v.o.)															■	■					

N.º de ciclos	4-8																					
Tiempo	3 semanas (21 días)																					
Días de tratamiento																						
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Daratumumab	16 mg/kg	■																				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	■			■				■			■				Descanso						
Dexametasona	20 mg	■	■		■	■			■	■		■	■		Descanso							

N.º de ciclos	≥9																				
Tiempo	4 semanas (28 días)																				
Días de tratamiento																					
Fármaco	Dosis	1	2	3-28																	
Daratumumab	16 mg/kg	■		Descanso																	
Metilprednisolona	PRE: 60-100 mg (i.v./v.o.); POST: 20 mg (v.o.)	■	■	Descanso																	

PUNTOS A TENER EN CUENTA

- Dexametasona 20 mg, administrada antes de cada infusión de daratumumab (1-3 h antes). La dexametasona se administra i.v. antes de la primera infusión de daratumumab, y se puede considerar su administración v.o. para las infusiones subsiguientes.
- La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 10. La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.
- Los días que coincida la administración de bortezomib y la infusión de daratumumab, bortezomib se administrará después de la infusión de daratumumab.
- Profilaxis antiviral: frente a la reactivación del virus herpes zóster.
- Posmedicación: se debe considerar administrar metilprednisolona oral a dosis bajas (≤ 20 mg) o equivalente el día siguiente a la infusión de daratumumab. No obstante, si se administra un corticoide como tratamiento específico de base (p. ej., dexametasona) el día siguiente a la infusión de daratumumab, pueden no ser necesarias dosis adicionales posteriores a ésta.

Figura 2. Esquema Recaída Estudio CASTOR

- La pauta de dexametasona varía según la combinación, día del ciclo y edad o comorbilidades del paciente. En el esquema de lenalidomida y daratumumab, la dosis habitual es 40 mg a la semana, que se divide en dos días cuando se administra daratumumab (20 mg el día de daratumumab y el posterior). En el esquema de bortezomib y daratumumab, se administran 20 mg de dexametasona los días de bortezomib y el siguiente y, si sólo se administra daratumumab, se puede sustituir la dexametasona por metilprednisolona, pautándose también en dos días.

En ambos esquemas, la fase de mantenimiento de daratumumab mensual es desde la semana 25 hasta la progresión. En los pacientes mayores de 75 años, con un índice de masa corporal (IMC) <18,5, diabetes mellitus mal controlada o intolerancia previa al tratamiento con corticoides, en ambas combinaciones se recomienda reducir la dosis de dexametasona a 20 mg/semana. La dosis de daratumumab no requiere un ajuste en pacientes ancianos ni en presencia de una alteración de la función renal o hepática. Se recomienda realizar profilaxis antiviral para prevenir la reactivación del virus herpes zóster.

Daratumumab, aunque es un anticuerpo monoclonal humano, presenta riesgo de reacciones relacionadas con la infusión, más frecuentemente en las primeras dosis y habitualmente de grado 1 y 2. Para minimizarlas y evitar tener que interrumpir la administración o alargar el tiempo de infusión, se recomienda la administración previa de corticoides, antipiréticos como el paracetamol y antihistamínicos como la dexclorfeniramina. En los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se debe considerar el uso de broncodilatadores de acción corta y prolongada, y de corticoides inhalados. Si tras las primeras 4 administraciones de daratumumab el pa-

ciente no presenta ninguna reacción infusional de importancia, se puede valorar suspender estas inhalaciones.

Preparación y administración

Para finalizar, mencionaremos las características de preparación y administración que hay que tener en cuenta. Daratumumab se administra en perfusión tras su dilución en cloruro de sodio al 0,9%. La primera dosis debe diluirse en 1.000 mL. Se inicia la perfusión a una velocidad de 50 mL/h, durante la primera hora, que puede incrementarse 50 mL/h cada hora, hasta un máximo de 200 mL/h, si la perfusión es bien tolerada. La segunda perfusión se prepara en 500 mL y se sigue la misma pauta de infusión. La tercera y siguientes perfusiones se preparan en 500 mL, y la infusión se inicia a una velocidad de 100 mL/h la primera hora, con incrementos de 50 mL/h cada hora, hasta un máximo de 200 mL/h. ■

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Darzalex® (Daratumumab) [consultado en junio de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos_UsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple-MM.pdf
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomida, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1.319-1.331.
- European Public Assessment Report de Darzalex® (Daratumumab) [consultado en junio de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004077/WC500228981.pdf y http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004077/WC500207295.pdf
- Ficha Técnica de Darzalex® (Daratumumab) [consultado en junio de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf (Último acceso junio de 2018).
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375: 754-766.

el farmacéutico hospitales



VISITA

www.elfarmacéuticohospitalares.es

Accede al contenido de nuestra revista
y a las novedades de la especialidad

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película. Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película. Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** **Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película:** Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 10 mg de dolutegravir. **Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película:** Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 25 mg de dolutegravir. **Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película:** Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir. Excipiente(s) con efecto conocido. Cada comprimido de 10 mg contiene 1 mg de sodio. Cada comprimido de 25 mg contiene 2 mg de sodio. Cada comprimido de 50 mg contiene 4 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). **Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película:** Comprimidos blancos, redondos, biconvexos de aproximadamente 6 mm de diámetro, grabado con "SV 572" en un lado y "10" en el otro. **Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película:** Comprimidos amarillos pálidos, redondos, biconvexos de aproximadamente 7 mm de diámetro, grabado con "SV 572" en un lado y "25" en el otro. **Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película:** Comprimidos amarillos, redondos, biconvexos de aproximadamente 9 mm de diámetro, grabado con "SV 572" en un lado y "50" en el otro. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas** - Tivicay está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). **4.2 Posología y forma de administración** - Tivicay debe ser prescrito por médicos con experiencia en el manejo de la infección por el VIH. **Posología:** **Adultos: Pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia documentada o sospecha clínica de resistencia a los inhibidores de la integrasa.** La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg (un comprimido) por vía oral una vez al día. En esta población se debe administrar dolutegravir dos veces al día cuando se administra junto con otros medicamentos (p. ej, efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina). Por favor, consulte la sección 4.5. **Pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la integrasa (documentada o con sospecha clínica).** La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg (un comprimido) dos veces al día. En presencia de resistencia documentada que incluye Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, la modelización 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 (ver sección 5.2). La decisión de utilizar dolutegravir para tales pacientes debe ser considerada en base al patrón de resistencia a la integrasa (ver sección 5.1). **Adolescentes de 12 años y mayores.** La dosis recomendada de dolutegravir en los adolescentes (de 12 a menos de 18 años y un peso de al menos 40 kg) infectados por el VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, es de 50 mg 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. **Niños de 6 a menos de 12 años de edad:** La dosis recomendada de dolutegravir en niños (de 6 a menos de 12 años de edad y que pesen al menos 15 kg) infectados con VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, viene determinada de acuerdo al peso del niño. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, no hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños. En la Tabla 1 se presentan las recomendaciones de dosis según peso.

Tabla 1 Recomendaciones de dosis pediátricas

Peso corporal (kg)	Dosis
15 a menos de 20	20 mg una vez al día (Tomados como dos comprimidos de 10 mg)
20 a menos de 30	25 mg una vez al día
30 a menos de 40	35 mg una vez al día (Tomados como un comprimido de 25 mg y un comprimido de 10 mg)
40 o más	50 mg una vez al día

Para los comprimidos de 10 mg se debe seguir la recomendación posológica, como se especifica en la Tabla 1. Por lo tanto, la dosis de 50 mg una vez al día no se debe administrar como cinco comprimidos de 10 mg (ver sección 5.2). **Dosis olvidadas:** Si el paciente olvida tomar una dosis de Tivicay, debe tomar Tivicay 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:** 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 (ver sección 5.2). **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 sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población (ver sección 5.2). **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, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de dolutegravir en niños menores de 6 años o con menos de 15 kg de peso. 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. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Forma de administración:** Vía oral. Tivicay puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2). **4.3 Contraindicaciones** - Hipersensibilidad a dolutegravir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Administración concomitante con dofetilida (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** - 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 decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ver sección 5.1). La medida en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta (ver sección 5.2). **Reacciones de hipersensibilidad:** 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. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción 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 dolutegravir 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 dolutegravir u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal. **Síndrome de Reconstitución Inmune:** En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento. En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C. Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B (ver sección 4.8). **Infecciones oportunistas:** Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH. **Interacciones medicamentosas:** Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante con medicamentos que reducen la exposición a dolutegravir (por ejemplo: antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos) (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 dolutegravir 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 dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina estadio 3a (CrCl) 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina. **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. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** - **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 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 (ver Tabla 2). La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 2). La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos (ver Tabla 2). **Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes:** *In vivo*, dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, sustrato de CYP3A4. En base a estos datos *in vivo* y *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (para más información consulte la sección 5.2). *In vitro*, dolutegravir inhibe el transportador 2 renal de cationes orgánicos (OCT2) y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE) 1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10-14% en el aclaramiento de creatinina (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, dofetilida, metformina) (ver Tabla 2 y sección 4.3). *In vitro*, dolutegravir inhibió los transportadores renales de recaptación, transportadores de aniones orgánicos (OAT1) 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. Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 2. **Tabla de interacciones:** Las interacciones entre dolutegravir y la administración concomitante con medicamentos a se incluyen en la Tabla 2 (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}", concentración al final del intervalo de dosificación como "C_t").

Tabla 2: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Agentes antivirales VIH-1		
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Etravirina ↔ (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI (ver en la tabla más adelante).
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. 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 deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz (ver sección 4.4).
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administran de forma concomitante con nevirapina. 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 deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina (ver sección 4.4).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (Inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Tivicay no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección 5.2) debido a la falta de datos.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (Inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Tivicay no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir (ver sección 5.2) debido a la falta de datos.

Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% (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 tipranavir/ritonavir. 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 (ver sección 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 8% Boceprevir ↔ (controles históricos)	No es necesario ajuste de dosis.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 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.
Otros agentes		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Dofetilida	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 (ver sección 4.3).
<i>Anticonvulsivantes</i>		
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 INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina.
Oxcarbazepina Fenitoína 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)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores metabólicos. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
<i>Agentes antimicóticos azoles</i>		
Ketoconazol 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.
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		

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)	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. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.
Antácidos y suplementos		
Antácidos 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 respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Tivicay).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Tivicay).
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 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 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 dolutegravir 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 dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina (sección 4.4).
Antimicrobianos		
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 (ver sección 4.4).
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		
Etilnilestradiol (EE) and Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% 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 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.

Población pediátrica: os estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **4.6 Fertilidad,**

embarazo y lactancia - Embarazo: Hay datos limitados relativos al uso de dolutegravir en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de dolutegravir en el embarazo humano. Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales, han mostrado que dolutegravir atraviesa la placenta. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Dolutegravir debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el feto. **Lactancia:** Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en sangre. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH. **Fertilidad:** No existen datos sobre los efectos de dolutegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas -** Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado mareo 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 dolutegravir. **4.8 Reacciones adversas - Resumen del perfil de seguridad:** La reacción adversa más grave, vista en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves (ver sección 4.4). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron náuseas (13%), diarrea (18%) y cefalea (13%). **Tabla de reacciones adversas:** 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).

Tabla 3: Reacciones Adversas

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad (ver sección 4.4)
	Poco frecuentes	Síndrome de Reconstitución Inmune (ver sección 4.4)**
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Sueños anormales
	Frecuentes	Depresión
	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Ideas o intentos de suicidio (especialmente 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
	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Flatulencia
	Frecuentes	Dolor abdominal alto
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatitis
	Raras	Fallo hepático agudo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos	Poco frecuentes	Artralgia
y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
	Frecuentes	Aumento de creatinfosfoquinasa (CPK)

** vea más adelante bajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas". **Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** *Anomalías de laboratorio:* Durante la primera semana de tratamiento con dolutegravir se produjeron aumentos en la creatinina sérica 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 de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables por varios tratamientos de base. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular. *Coinfección con Hepatitis B o C:* En estudios Fase III se permitió incluir pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior normal (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. En algunos sujetos coinfectados 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 (ver sección 4.4). *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 asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); 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:** En base a los limitados datos disponibles en niños y adolescentes (de 6 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 15 kg), no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados 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 - Actualmente la experiencia sobre sobredosis con dolutegravir es limitada. La limitada experiencia con dosis únicas altas (hasta 250 mg en sujetos sanos) no reveló síntomas ni signos específicos, aparte de los incluidos como reacciones adversas. Se debe realizar un control posterior conforme indique la clínica o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. 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, otros antivirales, código ATC: J05AX12.

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. **Efectos farmacodinámicos:** *Actividad antiviral en cultivo celular:* El IC_{50} para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron IC_{50} similares para aislados clínicos sin ninguna diferencia importante 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 IC_{50} medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La IC_{50} media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61). *Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales:* No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con dolutegravir y otros antirretrovirales probados: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir. Además, no se observó ningún efecto antagonista entre dolutegravir y adefovir, y la ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir. *Efecto en el suero humano:* En 100% de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, resultando en una IC_{50} ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml. *Resistencia:* *Resistencia in vitro:* El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 III_B durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F, resultando en un cambio en sensibilidad (FC = Fold Change) máximo de 4 veces (rango 2-4). Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron mutaciones E92Q (FC 3) y G193E (también FC 3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para dolutegravir). En otros experimentos de selección utilizando aislados clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislados (después de 20 semanas y en adelante). En aislados del subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos aislados. Durante el desarrollo clínico, la mutación R263K se notificó en dos pacientes pretratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (FC 10), pero no fue detectada en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa Fase III. Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas a inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece inalterada (FC <2 vs virus de tipo salvaje), excepto en el caso de mutaciones Q148, donde se observa un FC de 5-10 o superior con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148 (H/R/K) también fue verificado en los experimentos de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, a partir de los mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (FC sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de variantes con la mutación Q148H (FC 1), se observaron una variedad de mutaciones secundarias con el consecuente aumento del FC a valores >10. No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (FC vs virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor predictor de respuesta. Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron setecientos cinco aislados con mutaciones de resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. Dolutegravir tiene un FC menor o igual a 10 frente al 94% de los 705 aislados clínicos. *Resistencia in vivo:* En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INIs en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INI (n=1118, seguimiento de 48-96 semanas). En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa (ensayo SAILING), se observaron sustituciones al inhibidor de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado en combinación con un tratamiento de base (TB) seleccionado por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un FC máximo de 0,92, y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con inhibidores de la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada *in vitro* (ver arriba). En presencia de resistencia de clase a los inhibidores de la integrasa (ensayo VIKING-3) se seleccionaron las siguientes mutaciones en 32 pacientes con fracaso virológico definido por protocolo (FVDP) a la semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de dolutegravir dos veces al día + tratamiento de base optimizado): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), I97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1). La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo normalmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Otros cinco pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74L (n=1), N155H (n=2). El ensayo VIKING-4 estudió dolutegravir (más el tratamiento de base optimizado) en sujetos con resistencia genotípica primaria a los INIs en el cribado en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes al tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en el ensayo VIKING-3. **Efectos en el electrocardiograma:** No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis aproximadamente tres veces superiores a la dosis clínica. **Eficacia clínica y seguridad:** *Pacientes no tratados previamente:* La eficacia de dolutegravir en sujetos infectados por el VIH no tratados previamente, se basa en los análisis de los datos en la semana 96 de dos ensayos aleatorizados, internacionales, doble ciego, con control activo, el SPRING-2 (ING113086) y el SINGLE (ING114467). Esto se apoya con los datos

de la semana 96 del ensayo abierto, aleatorizado y con control activo FLAMINGO (ING114915) y con los datos adicionales de la fase abierta de SINGLE a las 144 semanas. En el ensayo SPRING-2, 822 adultos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis bien de 50 mg de dolutegravir una vez al día o bien de 400 mg de raltegravir (RAL) dos veces al día, ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En el momento inicial, la mediana de edad de los pacientes fue de 36 años, el 14% eran mujeres, el 15% no eran blancos, el 11% presentaba coinfección por hepatitis B y/o C y el 2% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre ambos grupos de tratamiento. En el ensayo SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis bien de 50 mg de dolutegravir una vez al día con una dosis fija de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC), o bien una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En el inicio, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, el 16% eran mujeres, el 32% no eran blancos, el 7% presentaba coinfección de hepatitis C y 4% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. La variable primaria y otros resultados en la semana 48 (incluyendo los resultados de covariables basales clave) para el SPRING-2 y el SINGLE se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Respuesta en SPRING-2 y SINGLE a las 48 semanas (algoritmo Snapshot, <50 copias/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg una vez al día + 2 INI N=411	RAL 400 mg dos veces al día + 2 INI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC una vez al día N=414	EFV/TDF/FTC una vez al día N=419
ARN VIH-1 <50 copias/ml	88%	85%	88%	81%
Diferencia de tratamiento*	2,5% (IC 95%: -2,2%; 7,1%)		7,4% (IC 95%: 2,5%; 12,3%)	
No Respuesta Viroológica†	5%	8%	5%	6%
ARN VIH-1 <50 copias/ml por covariables basales				
Carga Viral basal (copias/ml)				
≤100.000	267/297 (90%)	264/295 (89%)	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100.000	94/114 (82%)	87/116 (75%)	111/134 (83%)	100/131 (76%)
CD4+ basales (células/mm³)				
<200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 a <350	128/144 (89%)	118/139 (85%)	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	190/212 (90%)	199/222 (90%)	176/194 (91%)	164/198 (83%)
INI de base				
ABC/3TC	145/169 (86%)	142/164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	N/A	N/A
Sexo				
Hombre	308/348 (89%)	305/355 (86%)	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Mujeres	53/63 (84%)	46/56 (82%)	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Raza				
Blanca	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Afro-americana/ Herencia africana/Otras	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Edad (años)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Mediana de cambio CD4 desde el inicio	230	230	246 [‡]	187 [‡]

* Ajustada por factores de estratificación basal.

† Incluye a sujetos que cambiaron el tratamiento de base (TB) a una nueva clase o cambiaron a un TB no permitido por el protocolo o debido a falta de eficacia antes de la semana 48 (para el SPRING-2 solamente), sujetos que discontinuaron antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.

‡ La media ajustada de la diferencia de tratamiento fue estadísticamente significativa (p<0,001)

En la semana 48, dolutegravir no fue inferior a raltegravir en el ensayo SPRING-2 y en el ensayo SINGLE dolutegravir + ABC/3TC fue superior a efavirenz/TDF/FTC (p=0,003), tabla 4 anterior. En el SINGLE, la mediana de tiempo hasta la supresión viral fue más corto en los pacientes tratados con dolutegravir (28 vs 84 días, (p=0,0001), análisis pre-especificado y ajustado para multiplicidad). En la semana 96, los resultados fueron consistentes con aquellos vistos en la semana 48. En el SPRING-2, dolutegravir fue también no inferior a raltegravir (supresión viral del 81% vs 76% de los pacientes) y con una mediana de cambio en el recuento de CD4 de 276 vs 264 células/mm³, respectivamente. En el SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC fue de nuevo superior a EFV/TDF/FTC (supresión viral del 80% vs 72%), diferencia de tratamiento del 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006 y con una media ajustada al cambio en el recuento de CD4 de 325 vs 281 células/mm³, respectivamente). A las 144 semanas en la fase abierta de SINGLE, se mantuvo la supresión virológica, el brazo dolutegravir + ABC/3TC (71% fue superior al brazo de EFV/TDF/FTC (63%)), la diferencia de tratamiento fue del 8,3% (2,0; 14,6). En el FLAMINGO (ING114915), un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo, 484 adultos infectados por el VIH-1 que no habían sido previamente tratados con antirretrovirales recibieron una dosis bien de 50 mg de dolutegravir una vez al día (n=242) o bien de 800 mg/100 mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) una vez al día (n=242), ambos administrados con ABC/3TC o TDF/FTC. En condiciones basales, la mediana de edad de los pacientes fue de 34 años, el 15% eran mujeres, el 28% no eran blancos, el 10% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C, y el 3% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La supresión virológica (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en el grupo de dolutegravir (90%) fue superior a la del grupo de DRV/r (83%) a las 48 semanas. La diferencia ajustada entre las proporciones y el IC 95% fueron del 7,1% (0,9; 13,2), p=0,025. A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo dolutegravir (80%) fue superior al grupo DRV/r (68%), (la diferencia ajustada a tratamiento (DTG-(DRV+RTV)): 12,4%; IC 95%: (4,7; 20,2)). **Aparición de resistencia al tratamiento en pacientes no tratados previamente con fracaso al tratamiento:** A lo largo de 96 semanas en los ensayos SPRING-2 y FLAMINGO y 144 semanas en SINGLE, no se observaron casos de aparición de resistencia primaria al tratamiento en la integrasa o a los INI en los brazos que contenían dolutegravir. Para los brazos del comparador, tampoco se observó aparición de resistencia al tratamiento en los pacientes tratados con darunavir/r en el

FLAMINGO. En el SPRING-2, cuatro pacientes en el brazo de RAL fracasaron con mutaciones mayores a INI y uno con resistencia a raltegravir; en el SINGLE seis pacientes en el brazo de EFV/TDF/FTC fallaron con mutaciones de resistencia asociadas a INNTI y uno desarrolló una mutación mayor a INI. **Pacientes con fracaso del tratamiento previo, pero no expuestos a los inhibidores de la integrasa:** En el ensayo internacional multicéntrico SAILING (ING111762), doble ciego, 719 adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR) fueron aleatorizados y recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día, o bien raltegravir 400 mg dos veces al día, con el tratamiento de base seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes (incluyendo por lo menos un agente plenamente activo). En el inicio, la mediana edad fue de 43 años, el 32% eran mujeres, el 50% no eran blancos, el 16% presentaba coinfección por hepatitis B y/o C, y el 46% era categoría C de los CDC. Todos los pacientes tenían al menos dos clases de resistencia a TAR, y el 49% de los sujetos tenía por lo menos resistencia a 3 clases de TAR en el momento basal. Los resultados en la semana 48 (incluyendo los resultados de covariables basales clave) para el SAILING se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Respuesta en el estudio SAILING a las 48 semanas (algoritmo Snapshot, <50 copias/ml)

	Dolutegravir 50 mg una vez al día + TB N=354 [§]	RAL 400 mg dos veces al día + TB N=361 [§]
ARN VIH-1 <50 copias/ml	71%	64%
Diferencia de tratamiento ajustada [†]	7,4% (IC 95%: 0,7%, 14,2%)	
No respuesta virológica	20%	28%
ARN VIH-1 <50 copias/ml por covariables basales		
Carga viral basal (copias/ml)		
<50.000 copias/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)
>50.000 copias/ml	65/105 (62%)	50/107 (47%)
CD4+ basales (células/mm³)		
<50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 a <200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 a <350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥350	77/99 (78%)	71/98 (72%)
Tratamiento de base (TB)		
Puntuación de sensibilidad genotípica* <2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Puntuación de sensibilidad genotípica* =2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
Uso de DRV en tratamiento de base		
Sin uso DRV	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Con uso DRV con mutación IP primario	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Con uso DRV sin mutación IP primario	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Género		
Hombre	172/247 (70%)	156/238 (66%)
Mujer	79/107 (74%)	74/123 (60%)
Raza		
Blanca	133/178 (75%)	125/175 (71%)
Afro-americana/ Herencia africana/Otras	118/175 (67%)	105/185 (57%)
Edad (años)		
<50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
Subtipo de VIH		
Clado B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
Clado C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
Otro†	43/57 (75%)	42/67 (63%)
Aumento medio de linfocitos T CD4+ (células/mm ³)	162	153

[†] Ajustada por factores de estratificación basal.

[‡] 4 sujetos fueron excluidos de los análisis de eficacia debido a la integridad de los datos en un centro del ensayo.

* La Puntuación de Sensibilidad Genotípica (GSS) se definió como el número total de TAR en el TB a los que un aislado viral de un sujeto mostró sensibilidad al inicio del estudio en base a pruebas de resistencia genotípica.

† Otros subtipos incluidos: Complejo (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), todos los demás <10.

En el ensayo SAILING, la supresión virológica (ARN VIH-1 <50 copias/ml) en el brazo de Tivicay (71%) fue estadísticamente superior al brazo de raltegravir (64%), en la semana 48 (p=0,03). Estadísticamente fueron menos los sujetos con fracaso al tratamiento y aparición de resistencia al tratamiento con Tivicay (4/354, 1%) que con raltegravir (17/361, 5%) (p=0,003) (para más detalles ver la sección anterior "Resistencia in vivo"). **Pacientes con fracaso del tratamiento previo que incluía un inhibidor de la integrasa (y resistencia a los inhibidores de la integrasa):** En el ensayo VIKING-3 (ING112574), multicéntrico, abierto, de un solo brazo, pacientes adultos infectados por el VIH-1, previamente tratados con TAR, con fracaso virológico y evidencia actual o histórica de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, recibieron Tivicay 50 mg dos veces al día con el tratamiento de base en fracaso durante 7 días, pero con un TAR de base optimizado a partir del día 8. El ensayo incluyó 183 pacientes, 133 con resistencia a INI en el cribado y 50 sólo con evidencia histórica de resistencia (no en el cribado). Raltegravir/elvitegravir fue parte del actual tratamiento en fracaso en 98/183 pacientes (parte del tratamiento previo de fracaso en los demás). En condiciones basales, la mediana de edad de los pacientes fue de 48 años, el 23% eran mujeres, el 29% no eran blancos y el 20% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C. La mediana basal CD4+ era de 140 células/mm³, la mediana de duración previa del TAR era de 14 años y el 56% eran categoría C de los CDC. Los sujetos presentaban resistencias múltiples al TAR en el momento inicial: 79% tenía ≥ 2 INTI, 75% ≥ 1 INNTI y 71% ≥ 2 mutaciones mayores a IP; 62% tenían virus no-R5. El cambio medio desde el inicio en el ARN del VIH en el día 8 (variable principal) fue -1,4 log₁₀ copias/ml (IC 95% -1,3 - -1,5, log₁₀ p<0,001). La respuesta se asoció con un patrón de mutación INI basal, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Respuesta virológica (día 8) después de 7 días de monoterapia funcional, en pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, VIKING 3

Parámetros basales	DTG 50 mg BID N=88*		
	n	Media (SD) ARN VIH-1 log ₁₀ c/ml Plasmático	Mediana
Grupo con mutación derivada IN basal en tratamiento con RAL/EVG			
Mutación primaria distinta de Q148H/K/R [‡]	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Mutación secundaria Q148+1 [§]	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Mutación secundaria Q148+2 [¶]	14	-0,75 (0,84)	-0,45

De 98 pacientes con RAL/EVG como parte del actual tratamiento en fracaso, 88 tenían mutaciones primarias detectables de INI al inicio y en el ARN VIH-1 plasmático del día 8 para la evaluación.
[§] Incluye mutaciones de resistencia primaria en la INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[¶] Mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

En pacientes sin una mutación primaria detectada en el inicio (N=60) (es decir, cuando RAL/EVG no forma parte del tratamiento actual en fracaso) hubo una reducción de 1,63 log₁₀ en la carga viral en el día 8. Después de la fase de monoterapia funcional, los sujetos tuvieron la oportunidad de volver a optimizar su tratamiento de base cuando fue posible. La tasa de respuesta global a lo largo de 24 semanas de tratamiento, 69% (126/183), generalmente se mantuvo durante 48 semanas con 116/183 (63%) de los pacientes con ARN VIH-1 <50 copias/ml (ITT-E, algoritmo Snapshot). Cuando se excluyó a los pacientes que abandonaron el tratamiento por razones no relacionadas con la eficacia, y aquellos con desviaciones mayores del protocolo (dosificación incorrecta de dolutegravir, administración concomitante de medicación prohibida), es decir, "la población con resultados virológicos (VO)", la tasa de respuesta correspondiente fue del 75% (120/161, semana 24) y del 69% (111/160, semana 48). La respuesta fue menor cuando la mutación Q148 estaba presente en el inicio y en particular en presencia de ≥ 2 mutaciones secundarias, Tabla 7. La puntuación de sensibilidad general (OSS) del tratamiento de base optimizado (TBO) no se asoció a la respuesta en la semana 24, ni con la respuesta de la semana 48.

Tabla 7: Respuesta por resistencia basal, VIKING-3. VO población (ARN VIH-1 <50 c/ml, algoritmo Snapshot)

Grupo con mutación IN derivada	Semana 24 (N=161)					semana 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total
Sin mutación IN primaria ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Mutación primaria distinta a Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutación secundaria ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + 2 mutaciones secundarias ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

¹ Evidencia histórica o fenotípica sólo de resistencia INI.

² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

OSS: resistencia genotípica y fenotípica combinada (Monogram Biosciences Net Assessment)

La mediana de cambio en el recuento inicial de linfocitos T CD4+ para VIKING-3, basado en datos observados, fue 61 células/mm³ en la semana 24 y 110 células/mm³ en semana 48. En el ensayo VIKING-4 (ING116529), doble ciego, controlado con placebo, se aleatorizaron 30 pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados con TAR con resistencia genotípica primaria a INIs en el cribado, a recibir o bien 50 mg de dolutegravir dos veces diarias o bien placebo con el actual tratamiento en fracaso durante 7 días seguido por una fase abierta en la que todos los sujetos recibieron dolutegravir. En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 49 años, 20% eran mujeres, 58% no blancos y 23% tenían coinfección por hepatitis B y/o hepatitis C. La mediana basal de CD4+ fue 160 células/mm³, la mediana de la duración previa al TAR fue de 13 años y el 63% estaban en la categoría C de los CDC. Los sujetos mostraron múltiples resistencias de clase al TAR en el momento basal: 80% tenía mutaciones mayores ≥ 2 INTI, 73% ≥ 1 INNTI y 67% ≥ 2 IP; 83% no tenía virus R5. Dieciséis de los 30 sujetos (53%) albergaron virus Q148 al inicio del estudio. La variable principal en el día 8 mostró que 50 mg de dolutegravir dos veces al día fue superior al placebo, con una media ajustada de la diferencia de tratamiento para el cambio en ARN VIH-1 plasmático basal de -1,2 copias/ml log₁₀ (IC 95% -1,5 - -0,8 log₁₀ copias/ml, p=0,001). Las respuestas del día 8 en este ensayo controlado con placebo estuvieron totalmente en consonancia con las que se observaron en el VIKING-3 (no controlado con placebo), incluyendo categorías de resistencia a la integrasa basales. En la semana 48, 12/30 (40%) de los sujetos tuvieron <50 copias/ml de ARN VIH-1 (ITT-E, algoritmo Snapshot). En un análisis combinado de VIKING-3 y de VIKING 4 (n=186, población VO), la proporción de sujetos con <50 copias/ml de ARN VIH-1 en la semana 48 fue 123/186 (66%). La proporción de sujetos con <50 copias/ml de ARN VIH-1 fue 96/126 (76%) para las mutaciones NO Q148, 22/41 (54%) para Q148I y 5/19 (26%) para Q148+2 mutaciones secundarias. Población pediátrica: Los parámetros farmacocinéticos, de seguridad, tolerabilidad y eficacia de Tivicay han sido evaluados en un ensayo multicéntrico Fase I/II de 48 semanas, abierto (P1093/ING112578), en tratamientos de combinación en niños experimentados naives a INIs y adolescentes (de 6 a menos de 18 años de edad) infectados por el VIH-1. Los pacientes fueron estratificados por edad, siendo tratados con Tivicay (70 mg, como 35 mg dos veces al día, n = 1; 50 mg una vez al día, n = 5; 35 mg una vez al día, n = 6; 25 mg una vez al día, n = 8; y 20 mg una vez al día, n = 3) más TBO.

Tabla 8: Virología (algoritmo Snapshot) y actividad inmunológica del tratamiento para sujetos de 6 años y mayores en P1093

	TIVICAY -1 mg/kg una vez al día + TBO	
	Cohorte I (12 a <18 años) (n=23)	Cohorte IIa (6 a <12 años) (n=23)
ARN VIH-1 <50 copias/ml a las 24 semanas, n (%)	16 (70%)	14 (61%)
ARN VIH-1 <50 copias/ml a las 48 semanas, n (%)	14 (61%)	-
ARN VIH-1 <400 copias/ml a las 24 semanas, n (%)	19 (83%)	18 (78%)

ARN VIH-1 <400 copias/ml a los 48 semanas, n (%)	17 (74%)	-
Sin respuesta virológica	6	3
Recuento de células CD4+		
Mediana de cambio desde el inicio, células/mm ³	84 ^a	209 ^a
Porcentaje de la mediana de cambio desde el inicio	5% ^a	8% ^a

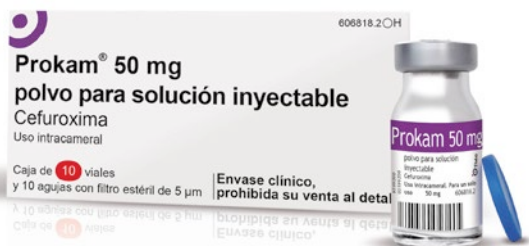
^a22 sujetos contribuyeron en los datos del recuento de células CD4+ en la semana 48. ^a21 sujetos contribuyeron en los datos del recuento de células CD4+ en la semana 24. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de ensayos realizados con Tivicay en pacientes pediátricos con infección por el VIH con edad comprendida entre las 4 semanas y menos de 6 años (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas** - La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad de farmacocinética (PK) de dolutegravir es de baja a moderada. En ensayos Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CV%) para el AUC y la C_{max} osciló entre ~20 y 40% y para la C_t desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la PK de dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CV%) es menor que la variabilidad entre sujetos. No ha demostrado una bioequivalencia inequívoca entre 1 comprimido de 50 mg frente a 5 comprimidos de 10 mg. Por lo tanto, la dosis de 50 mg una vez al día no debe ser administrada como cinco comprimidos de 10 mg. **Absorción:** Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T_{max} de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido. Los alimentos aumentaron el grado y ralentizaron la velocidad de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el AUC_(0-∞) de dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la C_{max} en un 46%, 52% y 67% y prolongó la T_{max} a 3, 4 y 5 horas respectivamente desde las 2 horas en condiciones de ayuno. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar Tivicay con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa (ver sección 4.2). No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir. **Distribución:** Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 171 a 20 l, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La 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 celulares de la sangre. 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. Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo un régimen estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la C₅₀). 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 semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. **Biotransformación:** Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación *via* UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. 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 glucuronido conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre 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 glucurónico de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono benílico (3,0% de la dosis total). **Interacciones medicamentosas:** *In vitro*, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (C₅₀ > 50 μM) de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 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 humano de OATP1B1, OATP1B3 o OCT1. **Eliminación:** Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~ 14 horas. En base a análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) es aproximadamente 1 L/h en pacientes infectados por el VIH. **Linealidad/No linealidad:** La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la formulación. Tras la administración oral de formulaciones en comprimidos, dolutegravir mostró, en general, una farmacocinética no lineal con menores aumentos de exposición en plasma proporcional a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, aparece un aumento en la exposición dosis proporcional a dolutegravir de 25 mg a 50 mg, para la formulación en comprimidos. Con 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas, aproximadamente se duplicó en comparación con 50 mg una vez al día. **Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s):** En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH tratados con monoterapia con dolutegravir (ING11521) 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 después de la última dosis en el grupo de 50 mg. La modelización PK/PD utilizando datos combinados de ensayos clínicos en pacientes con resistencia en la integrasa sugieren que aumentar la dosis de 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día puede aumentar la eficacia de dolutegravir en pacientes con resistencia en la integrasa y con opciones de tratamiento limitadas debido a la resistencia multi clase avanzada. La proporción de respondedores (<50 copias/ml de ARN VIH-1) en la semana 24 fue predicha para aumentar entorno a 4-18% en los sujetos con Q148 +2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Aunque estos resultados simulados no han sido confirmados en ensayos clínicos, esta dosis alta puede considerarse en presencia de las mutaciones secundarias Q148 +2 de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I en pacientes con tratamientos generales limitados debido a la resistencia multi clase avanzada. No hay datos clínicos sobre la seguridad ni la eficacia de la dosis de 100 mg dos veces al día. El tratamiento concomitante con atazanavir incrementa notablemente la exposición de dolutegravir y no se debe utilizar en combinación con dosis altas, ya que no se ha establecido la seguridad a la exposición resultante de dolutegravir. **Poblaciones especiales de pacientes:** **Niños:** La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (entre 12 y <18 años de edad) infectados por el VIH-1 y previamente tratados con antiretrovirales mostró que una dosis diaria oral de Tivicay 50 mg da lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron Tivicay 50 mg por vía oral una vez al día. La farmacocinética se evaluó en 11 niños de 6 a 12 años de edad y demostró que la dosis de 25 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 20 kg y la dosis de 35 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 30 kg resultó en una exposición a dolutegravir comparable a la de los adultos. Además, los modelos farmacocinéticos poblacionales y análisis de simulación demostraron que la dosificación de los comprimidos de Tivicay sobre una base de rangos de peso (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) en niños de

al menos 6 años de edad pesando al menos 15 kg proporciona una exposición comparable a la observada en adultos (50 mg), con el menor rango de peso de 15 a < 20 kg correspondiente a 20 mg diarios. **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 en sujetos de >65 años de edad son limitados. **Insuficiencia renal:** 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) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó aproximadamente un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo de disminución. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Tivicay no se ha estudiado en pacientes en diálisis. **Insuficiencia hepática:** 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 Tivicay. **Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos:** No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de 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 *via* UGT1A1 (n=41). **Sexo:** Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos Fase II y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del sexo en la exposición a dolutegravir. **Raza:** Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos Fase II y Fase III en adultos no revelaron 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). **Coinfección con Hepatitis B o C:** Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección con el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos con co-infección con hepatitis B son limitados. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** - 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*. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas. Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC). 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 (27 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC). La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC). 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 (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC). En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de dolutegravir dio lugar a dos muertes de crías a 75 mg/kg/día. Durante el período predestete del tratamiento, la ganancia de peso medio corporal disminuyó en este grupo de edad, persistiendo esta disminución a lo largo de todo el estudio para las hembras durante el período de posdestete. La exposición sistémica a dolutegravir en esta dosis (basada en el AUC) fue ~ 17-20 veces más alta que en los seres humanos a la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos. En el estudio de desarrollo pre/post-alumbramiento en ratas, se observó una disminución del peso de la descendencia en desarrollo durante la lactancia a dosis tóxicas para la madre (aproximadamente 27 veces la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada). Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por 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 21 y 0,82 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día 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 15 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 5 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día. **6. DATOS FARMACÉUTICOS - 6.1 Lista de excipientes - Núcleo del comprimido:** Manitol (E421), Celulosa microcristalina, Povidona (K29/32), Carboximetilalmidón sódico, Estearil fumarato de sodio. **Recubrimiento del comprimido:** Alcohol polivinílico-parcialmente hidrolizado, Dióxido de titanio (E171), Macrogol, Talco, Óxido de hierro amarillo (E172) (para comprimidos de 25 mg y 50 mg). **6.2 Incompatibilidades** - No procede. **6.3 Período de validez** - Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película: 5 años. Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película: 4 años. Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película: 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** - Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No tire el desecante. No ingiera el desecante. Tivicay 25 mg y 50 mg comprimidos recubiertos con película: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** - Frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) dotados con cierres de rosca a prueba de niños de polipropileno y una lámina de polietileno termosellado por inducción. Los frascos contienen 30 ó 60 comprimidos recubiertos con película. Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada frasco contiene un desecante. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** - Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Viiv Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/13/892/001, EU/1/13/892/002, EU/1/13/892/003, EU/1/13/892/004, EU/1/13/892/005, EU/1/13/892/006. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 20 enero 2014. Fecha de la última revalidación: 21 septiembre 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre 2018. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento de Uso Hospitalario. **Tivicay 10 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 715365) - P.V.L.:** 115,00 € P.V.P.: 160,91 € P.V.P. IVA: 167,35 €. **Tivicay 25 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 715366) - P.V.L.:** 287,50 € P.V.P.: 338,41 € P.V.P. IVA: 351,95 €. **Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 701414) - P.V.L.:** 575,00 € P.V.P.: 630,91 € P.V.P. IVA: 656,15 €.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

PROKAM®

CEFUROXIMA 50 MG POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



NOMBRE DEL MEDICAMENTO Prokam 50 mg polvo para solución inyectable **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada vial contiene 50 mg de cefuroxima (en forma de 52,6 mg de cefuroxima sódica). Tras la reconstitución con 5 ml de disolvente (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*), 0,1 ml de solución contienen 1 mg de cefuroxima. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para solución inyectable [Polvo para inyectable]. Polvo blanco a casi blanco. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas** Profilaxis antibiótica de la endoftalmitis postoperatoria tras la cirugía de catarata (ver sección en la Ficha técnica completa). Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos, incluyendo las guías sobre la profilaxis antibiótica en la cirugía del ojo. **Posología y forma de administración** Uso intracameraral. Un vial para un solo uso. **Posología Adultos:** La dosis recomendada es de 0,1 ml de solución reconstituida (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*), es decir, 1 mg de cefuroxima. **NO INYECTAR MÁS DE LA DOSIS RECOMENDADA** (ver sección *Sobredosis*). **Población pediátrica:** En la población pediátrica, no se ha establecido ni la dosis óptima, ni la seguridad de Prokam. **Pacientes de edad avanzada:** No es necesario ajustar la dosis. **Pacientes con insuficiencia renal y hepática:** No es necesario un ajuste de la dosis teniendo en cuenta la baja dosis y la despreciable exposición sistémica esperada a la cefuroxima al utilizar Prokam. **Forma de administración** Tras la reconstitución, Prokam debe administrarse mediante inyección intraocular en la cámara anterior del ojo (uso intracameraral), por un cirujano oftálmico en las condiciones asépticas recomendadas de la cirugía de catarata. Tras la reconstitución y antes de su administración, debe observarse Prokam en cuanto a la ausencia de partículas y de coloración. Al final de la cirugía de catarata, inyectar lentamente 0,1 ml de la solución reconstituida en la cámara anterior del ojo. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*. **Contraindicaciones** Hipersensibilidad a la cefuroxima o a los antibióticos del grupo de las cefalosporinas. **Advertencias y precauciones especiales de empleo** El tratamiento con Prokam es solamente para uso intracameraral. Se debe tener un especial cuidado con los pacientes que hayan experimentado una reacción alérgica a las penicilinas o a cualquier otro antibiótico betalactámico, dado que pueden ocurrir reacciones cruzadas. Se deberá considerar un antibiótico profiláctico alternativo en los pacientes que tengan riesgo de infecciones con cepas resistentes, p.ej. aquellos con una infección anterior conocida o colonización con MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina). Dada la ausencia de datos para grupos especiales de pacientes (pacientes con grave riesgo de infección, pacientes con cataratas complicadas, pacientes sometidos a operaciones combinadas con cirugía de catarata, pacientes con grave enfermedad de la tiroides, pacientes con menos de 2000 células endoteliales corneales), solamente deberá utilizarse Prokam tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio. El uso de cefuroxima no se debe tener como una acción única, dado que otras medidas como el tratamiento antiséptico profiláctico, son también importantes. La toxicidad en el endotelio de la córnea no ha sido reportada a la concentración recomendada de cefuroxima, sin embargo, el riesgo no puede excluirse y en la vigilancia postquirúrgica, los médicos deben tener en cuenta este riesgo potencial. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Es improbable una interacción sistémica debido a que es despreciable la exposición sistémica prevista. En la bibliografía no se ha informado de incompatibilidades con los productos más comúnmente utilizados en la cirugía de catarata. **Fertilidad, embarazo y lactancia Fertilidad:** No hay datos sobre los efectos de la cefuroxima de sodio sobre la fertilidad en los humanos. Los estudios de reproducción en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad. **Embarazo:** Los datos sobre el uso de la cefuroxima en las mujeres embarazadas son limitados. Los estudios con animales no han mostrado ningún efecto perjudicial sobre el desarrollo embrionario y fetal. Cefuroxima alcanza al embrión/feto a través de la placenta. No se esperan efectos durante el embarazo, dado que es despreciable la exposición sistémica a la cefuroxima utilizando Prokam. Puede utilizarse Prokam durante el embarazo. **Lactancia:** Es de esperar que la cefuroxima se elimine en la leche humana en muy pequeñas cantidades. No se esperan reacciones adversas tras el uso de Prokam a las dosis terapéuticas. Puede utilizarse cefuroxima durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No procede. **Reacciones adversas** No hay informes publicados de reacciones adversas cuando cefuroxima se administra mediante inyección intraocular, excepto lo siguiente: **Trastornos del sistema inmunológico Muy raros (<1/10.000):** reacción anafiláctica. **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: <https://www.notificaram.es> **Sobredosis** Los casos notificados de sobredosis son aquellos descritos en la literatura después de una dilución incorrecta y un uso no autorizado de la cefuroxima destinada al uso sistémico. Por error, se administró por vía intracameraral una dosis alta de cefuroxima (3 veces la dosis recomendada) a 6 pacientes tras una dilución incorrecta debido a un protocolo interno de dilución de cefuroxima. Estas inyecciones no causaron ninguna reacción adversa detectable en ningún paciente incluso en los tejidos oculares. Debido a un error de dilución, se obtuvieron datos de toxicidad tras una inyección intracameraral durante una cirugía de catarata de 40 a 50 veces la dosis recomendada de cefuroxima en 6 pacientes. La agudeza visual media fue 20/200. Se observó una grave inflamación del segmento anterior y la tomografía de coherencia óptica de la retina mostró un edema macular extenso. A las seis semanas después de la cirugía, la agudeza visual media alcanzó a 20/25. El perfil de la tomografía de coherencia óptica macular volvió a la normalidad. Sin embargo, se observó en todos los pacientes una disminución del 30% del electroretinograma escotópico. La administración de cefuroxima diluida incorrectamente (10-100 mg por ojo) a 16 pacientes provocó una toxicidad ocular incluyendo edema corneal que se resolvió en semanas, aumento transitorio de la presión intraocular, pérdida de células endoteliales y cambios en la electroretinografía. Un número de estos pacientes tuvo pérdida de visión permanente y grave. **DATOS FARMACÉUTICOS Lista de excipientes** Ninguno. **Incompatibilidades** Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales, excepto con los mencionados en la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*. **Período de validez** 18 meses. Después de la reconstitución: el producto debe utilizarse inmediatamente y no volverse a utilizar. **Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución, ver sección *Período de validez*. **Naturaleza y contenido del envase** Vial de vidrio de 8 ml del tipo I, cerrado con un tapón de bromobutilo y sellado con una cápsula de aluminio del tipo flip-off. Caja con viales de 1x50 mg, 10x50 mg o 20x50 mg. Caja con 10 viales de 50 mg junto con 10 agujas con filtro estéril de 5 micras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Prokam debe administrarse mediante inyección intracameraral, por parte de un cirujano oftalmólogo en las condiciones asépticas recomendadas de la cirugía de catarata. **EL VIAL ES PARA UN SOLO USO. USAR UN VIAL PARA CADA PACIENTE.** Pegar la etiqueta desprendible en la historia del paciente. Para preparar el producto para la administración intracameraral, seguir las siguientes instrucciones: 1. Desprender la cápsula flip-off. 2. Antes de introducir una aguja estéril, debe desinfectarse la parte exterior del tapón de goma del vial. 3. Introducir la aguja verticalmente en el centro del tapón del vial, manteniendo el vial en posición vertical. Después, inyectar en el vial, 5 ml de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) utilizando una técnica aséptica. 4. Agitar suavemente hasta que la solución esté libre de partículas visibles. 5. Acople una aguja estéril (18G x 1 1/2), 1,2 mm x 40 mm) con filtro de 5 micras (copolímero acrílico con una membrana de nylon sin tejer) a una jeringa estéril de 1 ml. Introducir esta jeringa verticalmente en el centro del tapón del vial, manteniendo el vial en posición vertical. 6. Asépticamente, aspirar por lo menos 0,1 ml de la solución. 7. Retirar la aguja con el filtro de 5 micras de la jeringa y conectar ésta con una cánula de cámara anterior adecuada. 8. Extraer cuidadosamente el aire de la jeringa y ajustar la dosis a la marca de 0,1 ml que figura en ella. La jeringa está preparada para la inyección. La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente y solamente debe utilizarse si la solución es de incolora a amarillenta y sin partículas visibles. Tiene un pH y una osmolaridad cercanos a los valores fisiológicos (pH alrededor de 7,3 y osmolaridad alrededor de 335 mosmol/kg). Después de su uso, desechar la solución reconstituida sobrante. No guardar para un posterior uso. 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. Desechar las agujas utilizadas en un contenedor para objetos punzantes. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN LABORATOIRES THÉA** 12 rue Louis Blériot 63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2 Francia **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Noviembre 2017 **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN** Con receta médica. Uso hospitalario. No reembolsado por el Sistema Nacional de Salud **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 10 viales junto con 10 agujas con filtro estéril de 5 micras – PVL 75€ / PVP (IVA) 91,23€ La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

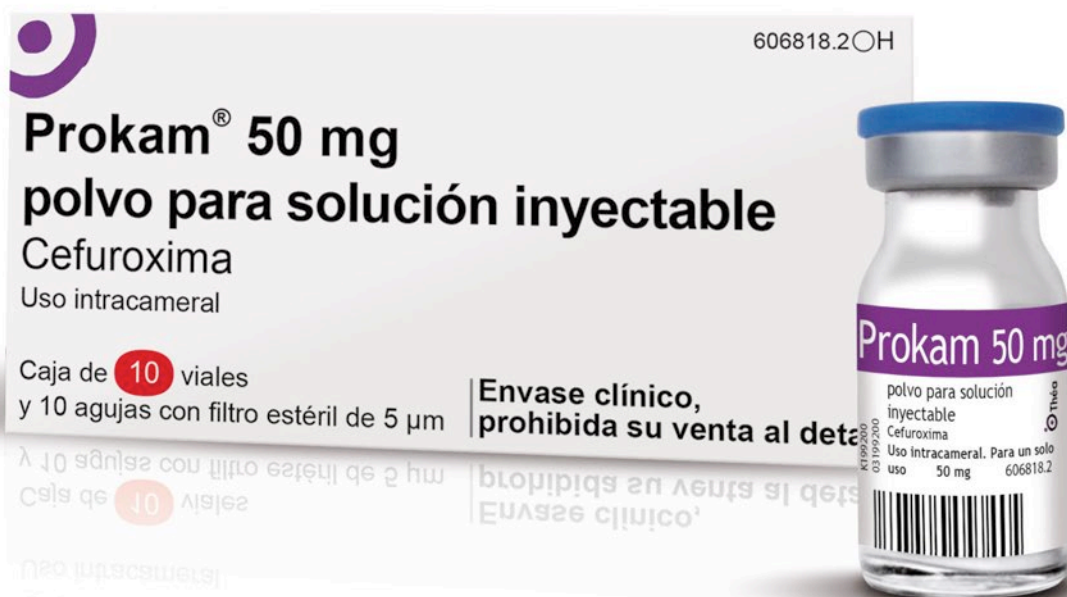
ÚNICA CEFUROXIMA CON AGUJAS CON FILTRO INCLUIDAS

 Thea

PROKAM[®]

CEFUROXIMA 50 MG POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

PREVINIENDO LA
ENDOFTALMITIS
DESDE 2013



ÚNICA
CEFUROXIMA
CON AGUJAS CON FILTRO
INCLUIDAS

Thea



NUESTRO MAÑANA EMPIEZA CON 2

HAZ QUE SU PRIMER RÉGIMEN SEA
▼TIVICAY + LAMIVUDINA

**SUPRESIÓN
VIROLÓGICA**
no inferior vs. regímenes
tradicionales de 3
fármacos¹

0 RESISTENCIAS
a 48 semanas¹

**MENOR EXPOSICIÓN
A FARV**
y potenciales
toxicidades asociadas^{1,2,3}

PORQUE NADIE DEBERÍA TOMAR MÁS FÁRMACOS
DE LOS QUE NECESITA

▼  **Tivicay + lamivudina**
dolutegravir



Estudiado en pacientes VHB negativo con <500.000 copias/mL



(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Tivicay está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

VHB: virus hepatitis B; FARV: fármacos antirretrovirales; DTG: Dolutegravir

REFERENCIAS: 1. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, *et al.* Non-Inferior Efficacy of Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) vs DTG Plus Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) Fixed-Dose Combination in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection—Week 48 Results From the GEMINI Studies. Presented at International AIDS conference; July 23-27, 2018; Amsterdam, Netherlands. <http://programme.aids2018.org/programme/Session/95>. Acceso realizado octubre 2018. Slides TUAB0106LB **2.** Ficha Técnica TIVICAY. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113892001/FT_113892001.html Acceso realizado octubre de 2018 **3.** Ficha Técnica EPIVIR. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96015003/FT_96015003.html Acceso realizado octubre de 2018

Pueden notificarse las sospechas de reacciones adversas a la unidad de Farmacovigilancia de GlaxoSmithKline, telf. 91 807 03 01, fax 91 807 59 40, email: unidad.farmacovigilancia@gsk.com

TIVICAY es una marca propiedad del, o está licenciada al, grupo de compañías ViiV Healthcare. ©2018 grupo de compañías ViiV Healthcare o licenciante



Centro de información ViiV Healthcare
902 051 260
es-ci@viihealthcare.com