Contenido

ACTA No. 11 DE 2026 Segunda parte 2
ORDEN DEL DÍA 2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM 2
3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES 3
3.1.12.1 LAMIVUDINA 150 mg EN TABLETA 3
LAMIVUDINA 150 mg + ZIDOVUDINA 300 mg EN TABLETA 3
DOLUTEGRAVIR 5 mg EN TABLETA DISPERSABLE 3
ZIDOVUDINA 60 mg + LAMIVUDINA 30 mg + NEVIRAPINA 50 mg EN TABLETA DISPERSABLE 3
3.9 UNIRS 15
3.9.1 DOLUTEGRAVIR 15
ABACAVIR 600 mg / LAMIVUDINA 300 mg 15
DOLUTEGRAVIR 50 mg / ABACAVIR 600 mg / LAMIVUDINA 300 mg 15

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 11 DE 2026 Segunda parte

SESIÓN EXTRAORDINARIA 9 Y 10 DE NOVIEMBRE DE 2026

ORDEN DEL DÍA

1. **VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
2. **REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
3. **TEMAS A TRATAR**

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
3.9 UNIRS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Enrique Alejandro Robayo Duarte

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1 LAMIVUDINA 150 mg EN TABLETA
LAMIVUDINA 150 mg + ZIDOVUDINA 300 mg EN TABLETA
DOLUTEGRAVIR 5 mg EN TABLETA DISPERSABLE
ZIDOVUDINA 60 mg + LAMIVUDINA 30 mg + NEVIRAPINA 50 mg EN TABLETA DISPERSABLE

Radicado : 20261354090
Fecha : 05/11/2026
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la inclusión de los medicamentos Lamivudina 150 mg tableta, Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg tableta, Dolutegravir 5 mg tableta dispersable y Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg tableta dispersable en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles (LMVND).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261354090 de fecha 05/11/2026, el interesado solicita la inclusión de los medicamentos Lamivudina 150 mg en tableta, Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg en tableta, Dolutegravir 5 mg en tableta dispersable y Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg en tableta dispersable en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles (LMVND).

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima sobre los medicamentos Lamivudina 150 mg en tableta, Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg en tableta, Dolutegravir 5 mg en tableta dispersable y Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg en tableta dispersable, teniendo en cuenta para el análisis lo siguiente:

1. **El Acuerdo 003 de 2017, por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, en el artículo 17 que trata acerca de las funciones de la**

Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, la competencia de la Sala Especializada de emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles (LMVND), de acuerdo con las disposiciones sanitarias vigentes.

2. **El Decreto 481 de 2004, en su artículo 3°, estipula que *"La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente Decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas"*.**

3. **El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que, *"en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles"* y *"Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país"*.**

4. **Los antecedentes de los medicamentos Lamivudina 150 mg en tableta, Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg en tableta, Dolutegravir 5 mg en tableta dispersable y Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg en tableta dispersable incluyen:**

   - **Los medicamentos Lamivudina 150 mg en tableta, Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg en tableta, Dolutegravir 5 mg en tableta dispersable y Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg en tableta dispersable se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica 4.1.3.0.N10 de antirretrovirales (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Invima], 2026d).**

   - **Los medicamentos tienen como indicaciones:**

- **Lamivudina 150 mg en tableta: coadyuvante en el tratamiento de infecciones por VIH, asociado a otros antivirales.**

- **Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg en tableta: alternativo para el tratamiento de adultos y niños mayores de 12 años infectados con el VIH, con una inmunodeficiencia progresiva.**

- **Dolutegravir 5 mg en tableta dispersable: tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en combinación con otros agentes. antirretrovirales en adultos y niños de al menos 4 semanas de edad.**

- **Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg en tableta dispersable: indicados en el tratamiento de niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Esta combinación fija remplaza los 3 componentes (lamivudina, nevirapina, zidovudina) usados de manera separada en dosis similares. El tratamiento debe iniciarse con formulaciones separadas de lamivudina, nevirapina, zidovudina durante las primeras 6 a 8 semanas, hasta que el paciente esté estable con la dosis de mantenimiento dos veces al día de nevirapina y se haya demostrado una adecuada tolerabilidad de lamivudina, nevirapina y zidovudina.**

  Se debe tener en cuenta las directrices oficiales del tratamiento para la infección de VIH-1 (por ejemplo, las de la OMS).

  Este producto está destinado para ser usado en niños. Sin embargo, la información de seguridad se suministra con respecto a factores de salud de adultos tales como enfermedades hepáticas, embarazo o lactancia, para permitir un acceso completo a toda la información relevante (Base de datos de Registros Sanitarios del Invima (2026b)).

- **Actualmente, a partir de la base de Registros Sanitarios de la entidad, se reporta lo siguiente:**

Lamivudina 150 mg en tableta.

- **Una vez revisada la base de datos de Registros Sanitarios del Invima, no se identificaron Registros Sanitarios vigente para el medicamento Lamivudina 150 mg tableta. Sin embargo, se evidenció el expediente No. 19904593, correspondiente al producto LUTIC tabletas 150 mg, amparado bajo el Registro Sanitario Invima 2010M-13702-R1 y el expediente No. 20064178, correspondiente al producto Lavudin®, amparado bajo el Registro Sanitario Invima 2014M-0015051, en estado de TEMPORALMENTE NO COMERCIALIZADO – VIGENTE (Invima, 2026b).**

- **Se evidencia igualmente el expediente No. 20053625, correspondiente al producto Lamivudina 150 mg del titular Blau Farmacéutica Colombia S.A.S. el cual se encuentra en estudio (Invima, 2026b).**

- **Así mismo, se precisa que el último reporte registrado ante este Instituto corresponde al mes de julio, emitido por Laboratorios Legrand S.A., en el cual informó la no comercialización del producto en ese momento, razón por la cual el medicamento fue clasificado en estado de Desabastecido. En consecuencia, no se evidencia oferta a la fecha de este medicamento en el mercado nacional (Invima, 2026c; Ministerio de Salud y Protección Social, 2026b).**

Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg en tableta.

- **Una vez revisada la base de datos de Registros Sanitarios del Invima, no se identificaron productos en estado vigente con comercialización activa para el medicamento Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg tableta. Sin embargo, se evidenció el expediente No. 20063923, correspondiente al producto Lavuzid®, amparado bajo el Registro Sanitario Invima 2014M-0015011, del titular HETERO LABS LIMITED, en estado TEMPORALMENTE NO COMERCIALIZADO – VIGENTE (Invima, 2026b).**

- **Así mismo, de acuerdo con el seguimiento realizado por este Instituto en septiembre de 2026, el titular informó que el medicamento no contaba con unidades disponibles para comercialización durante los meses de septiembre, octubre, noviembre y diciembre de 2026. En consecuencia, el medicamento fue clasificado en estado DESABASTECIDO en el listado de abastecimiento y desabastecimiento correspondiente a septiembre de 2026.**

- **Adicionalmente, según lo informado por el Ministerio de Salud y Protección Social, el 14 de octubre de 2026 el titular comunicó la descontinuación de su comercialización, sin precisar las causas ni una fecha estimada de reingreso**

al mercado nacional (Invima, 2026c; Ministerio de Salud y Protección Social, 2026b).

Dolutegravir 5 mg en tableta dispersable.

- **Una vez revisada la base de datos de Registros Sanitarios del Invima, no se identificaron Registros Sanitarios vigente para el medicamento Dolutegravir 5 mg tableta dispersable. Sin embargo, se evidenció el expediente No. 20208612, correspondiente al producto Tivicay® 5 mg tableta dispersable, amparado bajo el Registro Sanitario Invima 2023M-0021054, en estado de TEMPORALMENTE NO COMERCIALIZADO – VIGENTE (Invima, 2026b).**

- **Así mismo, no se dispone de reportes de unidades disponibles suministrados por titulares de Registros Sanitarios. En consecuencia, no se evidencia oferta a la fecha de este medicamento en el mercado nacional.**

Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg en tableta dispersable.

- **Una vez revisada la base de datos de Registros Sanitarios del Invima, no se identificaron Registros Sanitarios vigente para Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg tabletas dispersables. No obstante, se evidenció el expediente No 20139303, correspondiente al producto Trazav® PED, amparado bajo el Registro Sanitario Invima 2019M-0018819, en estado de PERDIDA DE FUERZA EJECUTORIA (Invima, 2026b).**

- **Teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos de Registros Sanitarios del Invima, no se identificaron Registros Sanitarios vigentes, no se dispone de reportes de unidades disponibles suministrados por titulares de Registros Sanitarios. En consecuencia, no se evidencia oferta a la fecha de este medicamento en el mercado nacional.**

- **De acuerdo con el análisis del SISMED suministrado por el Ministerio de Salud y Protección Social, se reporta la siguiente información:**

Lamivudina 150 mg en tableta.

De acuerdo con el análisis de comercialización entre 2024 y 2026, el medicamento ha registrado altibajos constantes en su distribución, alcanzando un pico importante en marzo de 2026 de 23.220 unidades para luego caer drásticamente a solo 3.000 unidades en mayo del mismo año. Si

bien las cifras acumuladas al primer semestre mostraban un cumplimiento por encima de lo estimado, la tendencia de entregas viene a la baja, escenario que se consolida de manera crítica con la notificación de no comercialización por parte de Laboratorios Legrand en julio de 2026; esta interrupción elimina la oferta en el mercado nacional (Ministerio de Salud y Protección Social, 2026a, 2026b).

Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg en tableta.

- **De acuerdo con la información registrada en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED), durante 2024 se reportó la comercialización de 933.991 unidades mínimas de dispensación (UMD) de lamivudina 150 mg + zidovudina 300 mg en tableta, de las cuales 932.340 unidades (99.82%) correspondieron a Hetero Labs Limited. Para 2025, se registraron 330.360 UMD, comercializadas en su totalidad por dicho titular, evidenciándose una disminución de las cantidades reportadas respecto al año anterior (Ministerio de Salud y Protección Social, 2026a).**

- **El comportamiento mensual muestra una tendencia general decreciente durante 2025, registrándose la última comercialización en octubre de 2025, con 9.120 UMD. Adicionalmente, según lo informado por el Ministerio de Salud y Protección Social, durante 2026 no se registran unidades comercializadas de este medicamento. Esta situación, sumada a la declaración de no comercialización del producto LAVUZID® por parte de Hetero Labs Limited y a la ausencia de una fecha estimada de reingreso al mercado nacional, evidencia una interrupción sostenida de su oferta y respalda la clasificación del medicamento en estado DESABASTECIDO (Invima, 2026c; Ministerio de Salud y Protección Social, 2026a, 2026b).**

Dolutegravir 5 mg en tableta dispersable.

- **El Ministerio de Salud y Protección Social, no aporta análisis SISMED del medicamento Dolutegravir 5mg tableta dispersable; toda vez que, no hay reporte de comercialización en el país.**

Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg en tabletas dispersables.

- **Respecto al medicamento Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg tabletas dispersables, se solicitó información al Ministerio de Salud y Protección Social sobre su comercialización**

histórica en el país. En respuesta, el ministerio informó que no hay reportes de comercialización registrada en SISMED.

5. **Alternativas terapéuticas:**

- **Lamivudina 150 mg en tableta.**

  De conformidad con la Guía de Práctica Clínica (GPC N° 39-2021) y el Protocolo de Profilaxis Posexposición (PEP) al VIH del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, se establece que la alternativa terapéutica directa frente a la Lamivudina 150 mg tableta en los esquemas de PEP para personas adultas, gestantes, adolescentes y niños entre 2 y 3 años de edad es la Emtricitabina 200 mg tableta; no obstante, el protocolo no prevé una alternativa explícita en monocomponente para el grupo etario de 4 semanas a 2 años ni para mayores de 3 años. Desde la perspectiva del Registro Sanitario en Colombia, no existen actualmente Registros Sanitarios activos para la presentación de Emtricitabina como monocomponente solo, encontrándose disponible en el mercado únicamente en combinación con Tenofovir Alafenamida (TAF/FTC); esta última coformulación presenta un uso restringido según los lineamientos nacionales, estando indicada exclusivamente para adultos y mujeres gestantes que cursen con tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30 y <50 mL/min, TFG <30 mL/min en hemodiálisis o diagnósticos confirmados de osteoporosis, lo cual limita la sustitución directa por esta vía en la totalidad de la población objeto (Ministerio de Salud y Protección Social et al., 2021; Ministerio de Salud y Protección Social, 2025; Invima, 2026b).

- **Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg en tableta.**

  De conformidad con la Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en personas adultas, gestantes y adolescentes (Ministerio de Salud y Protección Social et al., 2021) y la Vía clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas viviendo con VIH (Ministerio de Salud y Protección Social & Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024), existen diferentes esquemas antirretrovirales que pueden considerarse como alternativas terapéuticas frente a los regímenes que contienen lamivudina 150 mg + zidovudina 300 mg en tableta.

  Entre las opciones contempladas se encuentra la combinación de abacavir 600 mg + lamivudina 300 mg, que puede utilizarse junto con otros agentes antirretrovirales, así como la asociación de emtricitabina 200 mg + tenofovir disoproxilo 300 mg, en combinación con dolutegravir u otros medicamentos

recomendados según las características clínicas del paciente (Ministerio de Salud y Protección Social et al., 2021; Ministerio de Salud y Protección Social & Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024).

Adicionalmente, la combinación de dolutegravir 50 mg + abacavir 600 mg + lamivudina 300 mg constituye una opción de tratamiento antirretroviral completo para adultos y adolescentes que cumplan las condiciones clínicas establecidas para su utilización (Ministerio de Salud y Protección Social & Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024).

Una vez revisada la base de Registros Sanitarios del Invima, se identificaron productos con Registros Sanitarios vigentes para las combinaciones de abacavir 600 mg + lamivudina 300 mg, tableta; emtricitabina 200 mg + tenofovir disoproxilo 300 mg, tableta recubierta; y dolutegravir 50 mg + abacavir 600 mg + lamivudina 300 mg, tableta recubierta, cuyas indicaciones autorizadas contemplan el tratamiento de la infección por VIH, de acuerdo con las condiciones establecidas para cada medicamento (Invima, 2026b).

De igual forma, conforme a las matrices de seguimiento de abastecimiento correspondientes a 2026, se identificaron reportes de unidades disponibles para comercialización de algunas de estas alternativas en el canal institucional, principalmente para las combinaciones de abacavir + lamivudina, emtricitabina + tenofovir disoproxilo y dolutegravir + abacavir + lamivudina (Invima, 2026a).

No obstante, si bien se identificaron otros medicamentos antirretrovirales con registros sanitarios vigentes y reportes de comercialización en Colombia, estos no constituyen alternativas terapéuticas directamente equivalentes a la combinación de lamivudina 150 mg + zidovudina 300 mg en tableta, debido a las diferencias en su composición, esquemas de administración, indicaciones y condiciones particulares de utilización. La sustitución por otros regímenes antirretrovirales requiere una valoración clínica individualizada, considerando los antecedentes terapéuticos, la respuesta virológica, los perfiles de resistencia, las contraindicaciones y la tolerabilidad de cada paciente, por lo que no puede asumirse su intercambiabilidad ni garantizarse que resulten apropiados para la totalidad de la población que requiere esta asociación.

En consecuencia, la disponibilidad de otros medicamentos antirretrovirales no subsana la ausencia de oferta de la combinación específica objeto de evaluación, cuya comercialización se encuentra interrumpida en el mercado nacional, ni garantiza por sí sola la continuidad de los tratamientos establecidos. Por lo anterior, se considera técnicamente justificada la

evaluación de su inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles (LMVND), con el propósito de facilitar el acceso a esta alternativa farmacológica para los pacientes que la requieran, conforme a sus indicaciones autorizadas en Colombia (Ministerio de Salud y Protección Social et al., 2021; Ministerio de Salud y Protección Social & Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024).

- **Dolutegravir 5 mg en tableta dispersable:**

  De acuerdo con los protocolos de manejo en la práctica clínica, se recomienda como alternativa terapéutica para el tratamiento de la infección por VIH/Sida en niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años el Raltegravir (RAL) en tableta masticable o gránulos y Neviparina en solución oral.

  Adicionalmente, se podrá establecer como alternativa el esquema que se compone de dos nucleósidos como Abacavir + Lamivudina asociada a Raltegravir y Nevirapina (NVP).

  Así mismo, las guías de práctica clínicas priorizan la transición hacia formulaciones combinada en niños de 4 semanas a 12 años, como el Abacavir / Lamivudina / Dolutegravir (Ministerio de Salud y Protección Social & Fondo de Población de las Naciones Unidas, 2014; Ministerio de Salud y Protección Social, 2025).

- **Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg en tableta dispersable.**

  Para el tratamiento de la infección por VIH/Sida en niñas y niños mayores de 3 años y menores de 13 años, se recomienda iniciar un esquema basado en Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR), preferiblemente efavirenz o, como alternativa, nevirapina, en combinación con dos Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR): lamivudina asociada con zidovudina o abacavir. La selección o modificación del esquema dependerá de la respuesta terapéutica, la tolerabilidad y la presencia de reacciones adversas (Ministerio de Salud y Protección Social & Fondo de Población de las Naciones Unidas, 2014).

  Adicionalmente, para la profilaxis posexposición al VIH en neonatos menores de cuatro semanas, se establecen esquemas según la edad gestacional al nacimiento, que incluyen zidovudina sola o combinada con lamivudina, nevirapina o raltegravir. Aunque estos esquemas están dirigidos

principalmente a prevenir la transmisión materno infantil, pueden considerarse excepcionalmente ante exposiciones por otras vías de transmisión (Ministerio de Salud y Protección Social, 2025).

De acuerdo con lo manifestado por el Ministerio de Salud y Protección Social en su solicitud, se destaca:

- ✓ **Se realizó mesa técnica con especialistas en infectología pediátrica de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) y el Instituto de Vigilancia y Alimentos - INVIMA, con el objetivo de analizar la situación y evaluar alternativas terapéuticas provisionales orientadas a mitigar el desabastecimiento de los antirretrovirales lamivudina solución oral 10 mg/mL y zidovudina solución oral 10 mg/mL, medicamentos requeridos para proteger el tratamiento y la profilaxis antirretroviral de los recién nacidos hijos de madres que viven con VIH, los niños y niñas con exposición a riesgos biológicos al VIH y los niños y niñas con tratamiento ARV VIH que reciben presentaciones pediátricas de Lamivudina o Zidovudina, conforme a la evidencia científica y a las recomendaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), dado que los documentos clínicos nacionales vigentes no contemplan alternativas diferentes a los medicamentos que actualmente presentan dificultades de disponibilidad.**

- ✓ **La "*Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en personas adultas, gestantes y adolescentes"* de 2021 y la "*Vía clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas viviendo con VIH"* de 2024, mantienen la lamivudina como componente de regímenes antirretrovirales preferidos y alternativos distintos al esquema preferido de dolutegravir + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato (DLT).**

- ✓ **Los medicamentos Zidovudina 60 mg + Lamivudina 30 mg + Nevirapina 50 mg tabletas dispersables y Dolutegravir 5mg tableta dispersable, hace parte de las recomendaciones establecidas en la Vía clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con VIH del año 2025, en el *"Protocolo de Profilaxis Posexposición (PEP) con los pasos a seguir ante una Exposición de Riesgo Biológico Ocupacional o No Ocupacional al Virus de la Inmunodeficiencia Humana, el Virus de la Hepatitis B, Virus de la Hepatitis C y otras Infecciones de Transmisión Sexual"*, así como, alternativa terapéutica para manejo del VIH establecidas en la mesa técnica con especialistas en infectología pediátrica de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) realizada en el mes de noviembre del 2026 (Ministerio de Salud y Protección Social, 2026b).**

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004. Por lo tanto, recomienda su inclusión de forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles en las indicaciones aprobadas.

- **LAMIVUDINA 150 mg EN TABLETA**
- **LAMIVUDINA 150 mg + ZIDOVUDINA 300 mg EN TABLETA**
- **DOLUTEGRAVIR 5 mg EN TABLETA DISPERSABLE**
- **ZIDOVUDINA 60 mg + LAMIVUDINA 30 mg + NEVIRAPINA 50 mg EN TABLETA DISPERSABLE**

Dado que se trata de elaboraciones de preparaciones magistrales para uso en pediatría a partir de formas farmacéuticas para uso oral en adultos, estas deben ser realizadas en centrales de mezclas que cuenten con la Certificación vigente en Buenas Prácticas de Elaboración emitida por Invima o preparadas por trabajadores de la salud o cuidadores orientados por las centrales de mezclas certificadas.

Asimismo, la Sala encuentra que existe un desabastecimiento de preparados de dolutegravir, abacavir y lamivudina para uso pediátrico, adicionalmente, la asociación a dosis fija de dolutegravir/abacavir/lamivudina en presentación pediátrica no ha sido presentada ante Invima para evaluación farmacológica; teniendo en cuenta la evidencia disponible la Sala recomienda incluir en el Listado de Medicamentos de Vitales No Disponibles la asociación a dosis fija en presentación pediátrica 5/60/30 mg tableta para suspensión oral en las indicaciones profilaxis neonatal, profilaxis posexposición pediátrica y tratamiento pediátrico de infección por VIH; Asimismo, incluir como opción alternativa la asociación a dosis fija de dolutegravir/abacavir/lamivudina 50/600/300 mg tableta en la indicaciones profilaxis neonatal, profilaxis posexposición pediátrica y tratamiento pediátrico de infección por VIH en el Listado de Medicamentos de Vitales No Disponibles, la cual debe ser readecuada en una central de mezcla certificada por el Invima e incluir una advertencia a los prescriptores en el sentido que estos preparados magistrales pueden modificar la biodisponibilidad de los principios activos y en esa medida afectar la eficacia y seguridad; y reiterar la necesidad de detección del alelo HLA-B*5701 antes de decidir la administración de abacavir para disminuir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad severas.

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Farmacovigilancia y la información periódica

ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos en el país.

Bibliografía:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y Ministerio de Salud y Protección Social. (2021). Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes: Guía para profesionales de la salud (Guía N.º 39-2021, 2ª ed.). Ministerio de Salud y Protección Social. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/gpc-vih-adultos-version-profesionales-salud.pdf

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2026a). Base de datos de abastecimiento y desabastecimiento de medicamentos 2026 [Base de datos institucional, actualización del 6 de noviembre de 2026]. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2026b). Base de datos de registros sanitarios de medicamentos en Colombia [Base de datos institucional, consulta de noviembre de 2026]. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2026c, 30 de septiembre). Listado de abastecimiento y desabastecimiento de medicamentos de septiembre de 2026. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. https://observatorios.invima.gov.co/biblioteca/download/146047

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2026d). Norma farmacológica: Junio de 2026. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. https://observatorios.invima.gov.co/biblioteca/norma-farmacologica-junio-2026pdf

Ministerio de Salud y Protección Social. (2025). Protocolo de profilaxis posexposición (PEP): Pasos a seguir ante una exposición de riesgo biológico ocupacional o no ocupacional al virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y otras infecciones de transmisión sexual. Dirección de Promoción y Prevención. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/protocolo-pep-riesgo-biologico-its-vih-hepatitis-actualizacion-2025.pdf

Ministerio de Salud y Protección Social. (2026a, 5 de noviembre). Solicitud de inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles y priorización de trámites de los medicamentos antirretrovirales para el VIH [Comunicación oficial, radicado Minsalud N.º 2026240004179921, radicado INVIMA N.º 20261354090]. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2026b). Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED): Unidades mínimas de dispensación comercializadas de medicamentos antirretrovirales durante 2024–2026 [Consulta de base de datos]. Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO). https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/sismed-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx

Ministerio de Salud y Protección Social y Fondo de Población de las Naciones Unidas. (2014). Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad: Versión corta (GPC-2014-40). https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/GPC-corta-VIH-pediatrica-final.pdf

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. (2024). Vía clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas viviendo con VIH. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/via-clinica-vih-2024.pdf

3.9 UNIRS

3.9.1 DOLUTEGRAVIR
ABACAVIR 600 mg / LAMIVUDINA 300 mg
DOLUTEGRAVIR 50 mg / ABACAVIR 600 mg / LAMIVUDINA 300 mg

Radicado : 2026240004199921 / 2026240004199941 / 2026240004199951
Fecha : 06/11/2026
Interesado : MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL

Indicaciones:
Dolutegravir:
Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), en combinación con otros agentes antirretrovirales. Las poblaciones autorizadas en los registros sanitarios incluidos comprenden: adultos y niños desde las 4 semanas de edad (tableta dispersable de 5 mg); adultos y niños mayores de 6 años (tabletas de 10 mg y 25 mg); adultos y niños mayores de 12 años (TIVICAY® y DOLUTEL® de 50 mg); y personas mayores de 18 años (otros registros de 50 mg).

Abacavir (600 mg) + lamivudina (300 mg)

Terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad; y en adultos y niños con peso de por lo menos 25 kg.

Dolutegravir 50 mg / Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg
dolutegravir/abacavir/lamivudina está indicado como un régimen completo para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia, (documentada o por sospecha clínica), a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales (dolutegravir/abacavir/lamivudina).

Solicitud: Mediante Radicado No. (2026240004199921 / 2026240004199941 / 2026240004199951) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de los principios activos Dolutegravir, Abacavir (600 mg) + lamivudina (300 mg) y Dolutegravir 50 mg / Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg, en las indicaciones:

"Dolutegravir:

1. Tratamiento de la infección por VIH-1 en población pediátrica:
Dolutegravir, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por VIH-1 en población pediátrica cuya edad no se encuentra contemplada en las indicaciones autorizadas en los registros sanitarios vigentes en Colombia.

2. Profilaxis de la transmisión maternoinfantil del VIH-1:
Dolutegravir, para la profilaxis antirretroviral en recién nacidos a término expuestos al VIH-1, de acuerdo con la clasificación del riesgo de transmisión maternoinfantil.

3. Profilaxis posexposición al VIH-1 en población pediátrica:
Dolutegravir, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para la profilaxis posexposición al VIH-1 en población pediátrica.

Abacavir / lamivudina:

1. Profilaxis del recién nacido de alto riesgo:
Abacavir/lamivudina como base de dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, junto con dolutegravir u otro tercer antirretroviral indicado, en recién nacidos a término (≥ 37 semanas) con peso ≥ 2 kg y alto riesgo de adquisición perinatal del VIH-1, mientras no se disponga de las formulaciones pediátricas. Excluye prematuros y recién nacidos de menos de 2 kg.

2. Profilaxis posexposición (PPE) pediátrica:
Abacavir/lamivudina como base del esquema de PPE, con un tercer antirretroviral (dolutegravir de preferencia), en niñas, niños y adolescentes con exposición al VIH-1 que amerite PPE, incluidas las víctimas de violencia sexual, iniciada dentro de las 72 horas siguientes a la exposición. La indicación aprobada no contempla la profilaxis en ningún peso; en ≥ 25 kg se usa la tableta entera.

3. Tratamiento pediátrico con peso menor de 25 kg:
Abacavir/lamivudina como base de un esquema antirretroviral completo en niñas y niños menores de 12 años con infección confirmada por VIH-1 y peso < 25 kg, población no cubierta por la indicación aprobada (adultos y adolescentes desde 12 años, y niños desde 25 kg), mientras no se disponga de las formulaciones pediátricas.

Alcance. La nominación comprende todos los registros sanitarios vigentes de abacavir/lamivudina 600/300 mg, tabletas de liberación no modificada (numeral 1 del formato). En los tres usos el medicamento se emplea siempre dentro de un esquema de tres antirretrovirales, nunca como terapia dual. Por debajo de 25 kg la tableta se administra como dispersión preparada en el servicio farmacéutico (numeral 3.2). La inclusión en el listado UNIRS no equivale a la autorización de una preparación magistral particular.

Dolutegravir / abacavir / lamivudina

1. Profilaxis del recién nacido de alto riesgo:
Abacavir/lamivudina/dolutegravir como parte del esquema de tres antirretrovirales en recién nacidos a término (edad gestacional ≥ 37 semanas) con peso al nacer ≥ 2 kg y alto riesgo de adquisición perinatal del VIH-1, cuando no se disponga de las formulaciones pediátricas requeridas. Excluye prematuros y recién nacidos de menos de 2 kg.

2. Profilaxis posexposición (PPE) pediátrica:
Abacavir/lamivudina/dolutegravir en niñas, niños y adolescentes con exposición al VIH-1 que amerite PPE, incluidas las víctimas de violencia sexual, iniciada dentro de las 72 horas siguientes a la exposición, ante la falta de formulaciones pediátricas adecuadas.

3. Tratamiento pediátrico:
Abacavir/lamivudina/dolutegravir para iniciar o continuar tratamiento en niñas y niños menores de 12 años con infección confirmada por VIH-1, sin resistencia documentada o sospechada a los componentes, que no están cubiertos por la indicación aprobada (adultos y adolescentes desde los 12 años).

Alcance y carácter de la solicitud. La nominación se refiere a la combinación fija de adultos 600/300/50 mg, que es la presentación con los tres principios activos recomendados por la OMS efectivamente comercializada en Colombia. Se solicita como alternativa de uso excepcional y transitorio, mientras se restablece el abastecimiento de las formulaciones pediátricas o se importan como vitales no disponibles. En niñas y niños ≥ 25 kg la tableta

entera aporta las dosis recomendadas de los tres componentes; por debajo de 25 kg y en el periodo neonatal, la administración requiere prescripción individualizada por infectología pediátrica y preparación en el servicio farmacéutico, en las condiciones del numeral 3.2. La inclusión en el listado UNIRS no equivale a la autorización de una preparación magistral particular".

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que, mediante Radicado 2026240004199921, 2026240004199941 y 2026240004199951, se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para dolutegravir 50 mg; abacavir 600 mg / lamivudina 300 mg; dolutegravir 50 mg / abacavir 600 mg / lamivudina 300 mg, para la profilaxis en recién nacidos expuestos al VIH; la profilaxis posexposición al VIH en niñas, niños y adolescentes, incluidas las víctimas de violencia sexual; y el tratamiento antirretroviral de la población pediátrica con infección confirmada por VIH.

Dolutegravir, cuenta con las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

La asociación abacavir 600 mg / lamivudina 300 mg, cuenta con las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

La asociación dolutegravir 50 mg / abacavir 600 mg / lamivudina 300 mg, cuenta con las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Dolutegravir/abacavir/lamivudina está indicado como un régimen completo para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia, (documentada o por sospecha clínica), a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales (dolutegravir/abacavir/lamivudina).

La Sala encuentra que la evidencia aportada para los principios activos abacavir, lamivudina, dolutegravir y la asociación a dosis fija de abacavir/dolutegravir/lamivudina en población pediátrica incluye estudios farmacocinéticos, ensayos de búsqueda y confirmación de dosis, estudios de

modelación poblacional y ensayos clínicos de eficacia y seguridad que abarcan desde neonatos hasta adolescentes. En conjunto, la evidencia busca sustentar la dosificación y utilización de estos medicamentos en diferentes grupos etarios pediátricos.

Para abacavir, los estudios en neonatos muestran que la maduración rápida de la depuración durante los primeros meses de vida requiere esquemas de dosificación ajustados al peso y la edad. Los modelos farmacocinéticos de Bekker y colaboradores demostraron que las dosis propuestas alcanzan exposiciones comparables a las observadas en adultos, sin señales relevantes de toxicidad. El estudio PETITE ABC/3TC confirmó que la administración de abacavir/lamivudina desde los primeros días de vida logró exposiciones dentro de los rangos objetivo y fue bien tolerada. Sin embargo, la evidencia proviene de muestras pequeñas, sin comparadores y centradas en farmacocinética, por lo que no permite evaluar eficacia clínica ni preventiva de manera directa.

La asociación a dosis fija de abacavir/dolutegravir/lamivudina fue evaluada principalmente en el estudio IMPAACT 2019, un estudio fase 1/2, abierto y no comparativo en 57 niños con peso entre 6 y menos de 40 kg. Las exposiciones de los tres componentes se mantuvieron dentro de los objetivos farmacocinéticos en todas las bandas de peso. A la semana 24, el 95% de los participantes mantenía cargas virales inferiores a 200 copias/mL y el 91% inferiores a 50 copias/mL. A la semana 48, el control virológico continuó siendo elevado y no se identificaron problemas importantes de seguridad, aunque se reportó un caso de lesión hepática grave atribuida al tratamiento. La principal limitación del estudio es la ausencia de comparador y el predominio de pacientes con supresión virológica previa, lo que restringe las conclusiones sobre eficacia en pacientes que inician tratamiento.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales realizados posteriormente confirmaron que las dosis recomendadas para las diferentes bandas de peso producen exposiciones comparables a las observadas en adultos y respaldan la extrapolación de eficacia desde la población adulta a la pediátrica. Sin embargo, estos análisis constituyen evidencia de soporte farmacocinético y no aportan evidencia clínica adicional de eficacia o seguridad.

La evidencia más robusta para dolutegravir proviene del ensayo aleatorizado ODYSSEY, que incluyó 707 niños y adolescentes de 14 kg o más. A las 96 semanas, el tratamiento basado en dolutegravir redujo la frecuencia de fracaso virológico o clínico frente al tratamiento estándar (14% frente a 22%; diferencia de −8 puntos

porcentuales; IC95%: −14 a −3; p = 0,004), demostrando superioridad. Estos resultados se mantuvieron durante el seguimiento prolongado y constituyen la evidencia clínica de mayor calidad para el uso pediátrico de dolutegravir.

En niños menores de 14 kg, la cohorte específica de ODYSSEY mostró una tendencia favorable para dolutegravir frente al tratamiento estándar, con menor frecuencia de fracaso terapéutico y un perfil de seguridad comparable entre grupos. No obstante, el tamaño muestral fue reducido y la estimación de eficacia dependió parcialmente de modelos bayesianos, lo que introduce incertidumbre adicional.

El estudio IMPAACT P1093 y los análisis farmacocinéticos poblacionales complementarios contribuyeron a definir las dosis pediátricas actualmente recomendadas. Los resultados mostraron exposiciones similares a las observadas en adultos y ausencia de señales relevantes de seguridad relacionadas con la exposición al medicamento. Sin embargo, al tratarse de estudios abiertos y predominantemente no comparativos, su contribución principal corresponde a la caracterización farmacocinética y de seguridad más que a la demostración de eficacia clínica.

En neonatos, los estudios IMPAACT 2023 y PETITE-DTG mostraron que la administración de dolutegravir 5 mg cada 48 horas durante las primeras semanas de vida permite alcanzar los objetivos farmacocinéticos predefinidos sin identificar problemas importantes de seguridad. No obstante, ambos estudios fueron abiertos, no comparativos, con muestras pequeñas y diseñados fundamentalmente para evaluar farmacocinética y tolerabilidad. Por consiguiente, proporcionan evidencia indirecta para el uso neonatal y no permiten establecer eficacia clínica o preventiva.

Finalmente, el estudio de Roskam-Kwint evaluó la trituración de la tableta fija de dolutegravir/abacavir/lamivudina en adultos sanos y mostró un aumento de la exposición al dolutegravir de aproximadamente 26% en el AUC y 30% en la concentración máxima, sin demostrar bioequivalencia frente a la administración de la tableta entera. Estos hallazgos sugieren que la manipulación de la tableta puede modificar la exposición al dolutegravir y que no es posible asumir equivalencia farmacocinética con base únicamente en conversiones de dosis derivadas de otras formulaciones. La aplicabilidad de estos resultados a neonatos y niños es limitada debido a que el estudio se realizó en adultos sanos y tras una única dosis.

La Sala encuentra que la evidencia disponible respalda el uso pediátrico de dolutegravir y de la combinación fija abacavir/dolutegravir/lamivudina,

particularmente en niños con peso igual o superior a 14 kg, donde existe soporte clínico directo procedente de ensayos aleatorizados y de estudios de confirmación de dosis. En neonatos y lactantes pequeños, el soporte proviene principalmente de estudios farmacocinéticos y de seguridad con muestras reducidas, por lo que la evidencia es menos robusta y depende en gran medida de la extrapolación farmacológica. Para abacavir y lamivudina en neonatos, los datos disponibles respaldan la adecuación de las dosis propuestas desde la perspectiva farmacocinética, aunque no demuestran eficacia clínica preventiva o terapéutica. Asimismo, la evidencia aportada sobre trituración de la tableta fija no demuestra bioequivalencia y sugiere que la manipulación de la formulación puede alterar la exposición al dolutegravir, aspecto que debe considerarse al evaluar estrategias de administración fuera de las condiciones originalmente estudiadas.

Asimismo, la Sala encuentra que existe un desabastecimiento de preparados de dolutegravir, abacavir y lamivudina para uso pediátrico, adicionalmente, la asociación a dosis fija de dolutegravir/abacavir/lamivudina en presentación pediátrica no ha sido presentada ante Invima para evaluación farmacológica; teniendo en cuenta la evidencia disponible la Sala recomienda incluir en el Listado de UNIRS la asociación a dosis fija en presentación pediátrica 5/60/30 mg tableta para suspensión oral en las indicaciones profilaxis neonatal, profilaxis posexposición pediátrica y tratamiento pediátrico de infección por VIH; Asimismo, incluir como opción alternativa la asociación a dosis fija de dolutegravir/abacavir/lamivudina 50/600/300 mg tableta dispersable en la indicaciones profilaxis neonatal, profilaxis posexposición pediátrica y tratamiento pediátrico de infección por VIH, la cual debe ser readecuada en una central de mezcla certificada por el Invima e incluir una advertencia a los prescriptores en el sentido que estos preparados magistrales pueden modificar la biodisponibilidad de los principios activos y en esa medida afectar la eficacia y seguridad; y reiterar la necesidad de detección del alelo HLA-B*5701 antes de decidir la administración de abacavir para disminuir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad severas.

Revisada la solicitud allegada, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a dolutegravir 50 mg, abacavir 600 mg / lamivudina 300 mg y dolutegravir 50 mg / abacavir 600 mg / lamivudina 300 mg, para la profilaxis en recién nacidos expuestos al VIH; la profilaxis posexposición al VIH en niñas, niños y adolescentes, incluidas las víctimas de violencia sexual; y el tratamiento antirretroviral de la población pediátrica con infección confirmada por VIH.

Se aprueban con la siguiente información:

Indicaciones:

Dolutegravir:

1. Tratamiento de la infección por VIH-1 en población pediátrica:
Dolutegravir, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por VIH-1 en población pediátrica cuya edad no se encuentra contemplada en las indicaciones autorizadas en los registros sanitarios vigentes en Colombia.

2. Profilaxis de la transmisión maternoinfantil del VIH-1:
Dolutegravir, para la profilaxis antirretroviral en recién nacidos a término expuestos al VIH-1, de acuerdo con la clasificación del riesgo de transmisión maternoinfantil.

3. Profilaxis posexposición al VIH-1 en población pediátrica:
Dolutegravir, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para la profilaxis posexposición al VIH-1 en población pediátrica.

Abacavir / lamivudina:

1. Profilaxis del recién nacido de alto riesgo:
Abacavir/lamivudina como base de dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, junto con dolutegravir u otro tercer antirretroviral indicado, en recién nacidos a término (≥ 37 semanas) con peso ≥ 2 kg y alto riesgo de adquisición perinatal del VIH-1, mientras no se disponga de las formulaciones pediátricas. Excluye prematuros y recién nacidos de menos de 2 kg.

2. Profilaxis posexposición (PPE) pediátrica:
Abacavir/lamivudina como base del esquema de PPE, con un tercer antirretroviral (dolutegravir de preferencia), en niñas, niños y adolescentes con exposición al VIH-1 que amerite PPE, incluidas las víctimas de violencia sexual, iniciada dentro de las 72 horas siguientes a la exposición. La indicación aprobada no contempla la profilaxis en ningún peso; en ≥ 25 kg se usa la tableta entera.

3. Tratamiento pediátrico con peso menor de 25 kg:
Abacavir/lamivudina como base de un esquema antirretroviral completo en niñas y niños menores de 12 años con infección confirmada por VIH-1 y peso < 25 kg, población no cubierta por la indicación aprobada (adultos y adolescentes desde 12 años, y niños desde 25 kg), mientras no se disponga de las formulaciones pediátricas.

Alcance. La nominación comprende todos los registros sanitarios vigentes de abacavir/lamivudina 600/300 mg, tabletas de liberación no modificada (numeral 1 del formato). En los tres usos el medicamento se emplea siempre dentro de un esquema de tres antirretrovirales, nunca como terapia dual. Por debajo de 25 kg la tableta se administra como dispersión preparada en el servicio farmacéutico (numeral 3.2). La inclusión en el listado UNIRS no equivale a la autorización de una preparación magistral particular.

Dolutegravir / abacavir / lamivudina

1. Profilaxis del recién nacido de alto riesgo:
Abacavir/lamivudina/dolutegravir como parte del esquema de tres antirretrovirales en recién nacidos a término (edad gestacional ≥ 37 semanas) con peso al nacer ≥ 2 kg y alto riesgo de adquisición perinatal del VIH-1, cuando no se disponga de las formulaciones pediátricas requeridas. Excluye prematuros y recién nacidos de menos de 2 kg.

2. Profilaxis posexposición (PPE) pediátrica:
Abacavir/lamivudina/dolutegravir en niñas, niños y adolescentes con exposición al VIH-1 que amerite PPE, incluidas las víctimas de violencia sexual, iniciada dentro de las 72 horas siguientes a la exposición, ante la falta de formulaciones pediátricas adecuadas.

3. Tratamiento pediátrico:
Abacavir/lamivudina/dolutegravir para iniciar o continuar tratamiento en niñas y niños menores de 12 años con infección confirmada por VIH-1, sin resistencia documentada o sospechada a los componentes, que no están cubiertos por la indicación aprobada (adultos y adolescentes desde los 12 años).

Alcance y carácter de la solicitud. La nominación se refiere a la combinación fija de adultos 600/300/50 mg, que es la presentación con los tres principios activos recomendados por la OMS efectivamente comercializada en Colombia. Se solicita como alternativa de uso excepcional y transitorio, mientras se restablece el abastecimiento de las formulaciones pediátricas o se importan como vitales no disponibles. En niñas y niños ≥ 25 kg la tableta entera aporta las dosis recomendadas de los tres componentes; por debajo de 25 kg y en el periodo neonatal, la administración requiere prescripción individualizada por infectología pediátrica y preparación en el servicio farmacéutico, en las condiciones del numeral 3.2. La inclusión en el listado UNIRS no equivale a la autorización de una preparación magistral particular.

Dosificación y grupo etario:

Dolutegravir:

1. **Tratamiento de la infección por VIH-1 en población pediátrica:**

Población propuesta: lactantes, niños y adolescentes con infección por VIH-1 confirmada que requieran tratamiento antirretroviral.

Se propone la administración de dolutegravir una vez al día, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, con ajuste según peso corporal y valoración por infectología pediátrica.

Dosificación propuesta desde las cuatro semanas de edad y peso igual o superior a 3 kg.

Peso corporal	Dosis de referencia con formulación dispersable	Dosis propuesta con tableta recubierta de 50 mg	Frecuencia
3,0 – 5,9 kg	5 mg	8 mg	Una vez al día
6,0 – 9,9 kg	15 mg	25 mg	Una vez al día
10,0 – 13,9 kg	20 mg	32 mg	Una vez al día
14,0 – 19,9 kg	25 mg	40 mg	Una vez al día
≥ 20 kg	30 mg	50 mg	Una vez al día

2. **Profilaxis antirretroviral en recién nacidos expuestos al VIH-1:**

La administración de dolutegravir se propone según el riesgo de adquisición del VIH-1:

- **Recién nacidos de bajo riesgo: dolutegravir como alternativa a nevirapina, en monoprofilaxis, durante cuatro semanas, según la propuesta de contingencia de ACIN.**
- **Recién nacidos de alto riesgo: dolutegravir en combinación con abacavir y lamivudina, durante seis semanas, de acuerdo con la valoración clínica y las recomendaciones de los especialistas.**

Dosificación propuesta de dolutegravir

Peso corporal	Dosis propuesta con tableta recubierta de 50 mg	Frecuencia
Días 1 a 14	8 mg	Cada 48 horas
Días 15 a 28	8 mg	Una vez al día
Desde las 4 semanas, según peso	Ajuste por bandas de peso	Una vez al día

La dosis de 8 mg corresponde a la propuesta de ACIN para la preparación de contingencia con tabletas recubiertas, tomando como referencia una dosis de 5 mg de la formulación dispersable.

Restricciones: no se propone la utilización de este esquema en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación o con peso inferior a 2 kg, debido a la insuficiencia de información farmacocinética y de seguridad para estas condiciones.

3. **Profilaxis posexposición al VIH-1 en población pediátrica:**

Población propuesta: niños y adolescentes con exposición al VIH-1 que requieran profilaxis antirretroviral, incluyendo situaciones de violencia sexual.

Se propone dolutegravir en combinación con abacavir y lamivudina, con dosificación ajustada por edad y peso corporal.

Para menores de cuatro semanas, ACIN propone utilizar el esquema neonatal correspondiente al recién nacido de alto riesgo.

Para niños desde las cuatro semanas de edad y con peso igual o superior a 3 kg, se propone la dosificación por bandas de peso.

La propuesta de ACIN establece una duración de 30 días para la profilaxis posexposición. Esta duración deberá armonizarse con las recomendaciones internacionales que establecen 28 días de tratamiento.

Abacavir / lamivudina:

Referencia de dosis: OMS 2026. Todas las dosis pediátricas de abacavir/lamivudina de la OMS conservan la proporción 2:1 de la tableta de 600/300 mg, desde el periodo neonatal hasta 35 kg. Una fracción de la tableta aporta, por tanto, la dosis OMS de los dos componentes a la vez, sin desajuste entre ellos.

Preparación propuesta para < 25 kg. Una tableta de 600/300 mg dispersada en 30 mL de agua (abacavir 20 mg/mL + lamivudina 10 mg/mL), en el servicio farmacéutico. Son las mismas concentraciones de las soluciones orales pediátricas de abacavir (20 mg/mL) y lamivudina (10 mg/mL). Agitar antes de medir con jeringa oral.

Dosis y volumen por grupo (una vez al día):
• Recién nacido a término ≥ 2 kg, 0 a < 2 semanas: 30/15 mg cada 48 horas (1,5 mL). 2 a < 4 semanas: 30/15 mg una vez al día (1,5 mL). Pauta armonizada por la OMS con dolutegravir.
• ≥ 4 semanas, 3 a < 6 kg: 60/30 mg (3 mL).
• 6 a < 10 kg: 180/90 mg (9 mL).
• 10 a < 15 kg: 240/120 mg (12 mL).
• 15 a < 20 kg: 300/150 mg (15 mL).
• 20 a < 25 kg: 360/180 mg (18 mL).
• ≥ 25 kg (uso 2): una tableta entera de 600/300 mg al día.

Si el volumen no se tolera en una toma, puede dividirse en dos dosis al día, como prevé la OMS en su tabla de dos tomas.

Duración. Uso 1: según el riesgo, hasta 6 semanas (12 en lactancia materna). Uso 2: 28 días (OMS) o 30 días completos (protocolo nacional de atención a víctimas de violencias sexuales). Uso 3: continuo, con paso a la formulación pediátrica en cuanto esté disponible.

Dolutegravir / abacavir / lamivudina

Uso 3, peso ≥ 25 kg. Una tableta de 600/300/50 mg entera, por vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. Es la dosis autorizada por FDA, EMA y MHRA para niños desde 25 kg, la evaluada en IMPAACT 2019 en la banda ≥ 25 kg (11 niños) y la que asigna la OMS a ese peso: abacavir/lamivudina 600/300 mg desde 25 kg y dolutegravir 50 mg recubierto desde 20 kg.

Uso 2, peso ≥ 25 kg. La misma dosis durante 28 días según la OMS 2024; el protocolo nacional, según ACIN, indica 30 días. La OMS establece que las dosis de tratamiento aplican también a la profilaxis, salvo para nevirapina. En niñas y niños de 30 kg o más, el esquema preferido por la OMS usa tenofovir.

Usos 1, 2 y 3 por debajo de 25 kg: criterios para la prescripción individualizada. La tableta contiene abacavir, lamivudina y dolutegravir en relación 12:6:1, la misma relación nominal de la formulación pediátrica dispersable (pALD 60/30/5 mg) recomendada por la OMS desde 3 kg. La diferencia está en la biodisponibilidad del dolutegravir: 30 mg dispersables equivalen a 50 mg recubiertos. Por eso, una fracción de la tableta de adultos que aporte la dosis OMS de abacavir y lamivudina aporta alrededor de 62,5 % de la exposición objetivo de dolutegravir en las bandas de 3 a < 25 kg, y alrededor de 31 % frente a la pauta neonatal OMS (abacavir/lamivudina 30/15 mg y dolutegravir dispersable 5 mg, cada 48 horas en las dos primeras semanas y luego diario). La trituración de la tableta aumenta la exposición a dolutegravir (AUC +26 % en adultos), lo que reduce esa diferencia. La OMS prevé que niñas y niños usen formulaciones de adultos cuando no hay otra opción, cuidando evitar la subdosificación y la sobredosificación.

Condiciones de administración propuestas. Prescripción por infectología pediátrica según peso y edad; preparación y rotulado en el servicio farmacéutico con instrucciones escritas de volumen por dosis; administración inmediata de la dispersión; carga viral de control en tratamiento y pruebas de VIH a las 6 semanas y a los 3 meses en profilaxis; y paso a las formulaciones pediátricas en cuanto estén disponibles. La pauta exacta (volumen, dilución y fraccionamiento) se define en el protocolo de cada institución, con las condiciones que fije el INVIMA.

Contraindicaciones:

Dolutegravir:

- **Hipersensibilidad conocida al dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.**

- **Administración simultánea con medicamentos de ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos de transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero sin limitarse a dofetilide, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina).**

Consideraciones relacionadas con la población propuesta
La propuesta de contingencia presentada por los comités de Infectología Pediátrica y VIH Pediátrico de ACIN limita la utilización neonatal de dolutegravir a recién nacidos con edad gestacional igual o superior a 37 semanas y peso igual o superior a 2 kg.

Abacavir / lamivudina:

- **Hipersensibilidad conocida al abacavir, a la lamivudina o a cualquiera de los excipientes.**
- **Presencia conocida del alelo HLA-B*5701.**
- **Antecedente de reacción de hipersensibilidad a abacavir.**
- **Prematuros (< 37 semanas) y recién nacidos de menos de 2 kg (uso 1).**
- **Depuración de creatinina < 30 mL/min: la proporción fija no permite ajustar lamivudina.**

Dolutegravir / abacavir / lamivudina:

- **Hipersensibilidad conocida a dolutegravir, abacavir, lamivudina o a cualquiera de los excipientes.**
- **Administración simultánea con medicamentos de ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos de transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero sin limitarse a dofetilide, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina).**

Precauciones y advertencias:

Dolutegravir:

• 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. La medida en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta.

• 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 HIV que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (CART), 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 CART. 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 y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados 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. Se debe prestar 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 con dolutegravir en pacientes coinfectados por hepatitis B.

• Infecciones oportunistas
Los pacientes que reciben dolutegravir o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

• 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).

Cuando se tome con alimentos, dolutegravir se puede tomar a la vez que los suplementos o preparados multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio. Si Tivicay se administra en ayunas, es recomendable que los suplementos o preparados multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio se tomen 2 horas después o 6 horas antes de tomar dolutegravir.

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. 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 estadío 3a [ClCr] 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.

• Peso y parámetros metabólicos
Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Tales cambios pueden estar en parte relacionados con el control de la enfermedad y el estilo de vida. Para los lípidos y el peso, en algunos casos hay evidencia de un efecto del tratamiento. Para monitorizar los lípidos y glucosa en sangre, se hace referencia a las guías establecidas para el tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar según sea clínicamente apropiado.

• Lamivudina y dolutegravir
La pauta posológica de dos fármacos, dolutegravir 50 mg una vez al día y lamivudina 300 mg una vez al día, se investigó en dos grandes estudios aleatorizados y ciegos, GEMINI 1 y GEMINI 2. Esta pauta sólo es adecuada para el tratamiento de la infección por VIH-1 siempre que no se conozca ni se sospeche de una resistencia a los inhibidores de la integrasa o a la lamivudina.

• Hepatoxicidad hepática / biliar / pancreática

Se han reportado casos de toxicidad hepática, que incluyen bioquímicas hepáticas séricas elevadas, hepatitis e insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben un régimen que contiene dolutegravir que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Se han reportado con dolutegravir / abacavir / lamivudin, lesiones hepáticas inducidas por fármacos que conducen a un trasplante de hígado. Se recomienda monitorizar la hepatotoxicidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Se puede utilizar dolutegravir durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

Existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1 000 embarazos) que indican que dolutegravir no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los resultados de dos grandes estudios de vigilancia de resultados de nacimiento (más de 14 000 casos de embarazo) en Bostwana (Tsepamo) y Eswatini, y otras fuentes, no indican un mayor riesgo de defectos del tubo neural tras la exposición a dolutegravir.

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1 000 nacidos vivos (0,05-0,1 %).

Los datos del estudio Tsepamo no muestran diferencias significativas en la prevalencia de defectos del tubo neural (0,11%) en lactantes cuyas madres tomaron dolutegravir en el momento de la concepción (más de 9 400 exposiciones), en comparación con las que estaban tomando regímenes antirretrovirales que no contenían dolutegravir en el momento de la concepción (0,11%), o en comparación con mujeres sin VIH (0,07%).

Los datos del estudio Eswatini muestran la misma prevalencia de defectos del tubo neural (0,08%) en lactantes cuyas madres tomaron dolutegravir en el momento de la concepción (más de 4 800 exposiciones), que en hijos de mujeres sin VIH (0,08%).

Los datos analizados del Registro de Embarazos con Antirretrovirales (APR) de más de 1 000 embarazos en tratamiento con dolutegravir durante el primer trimestre no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos graves, en comparación con la tasa de referencia o de mujeres con VIH.

En estudios de toxicología reproductiva en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural.

Dolutegravir atraviesa la placenta en humanos. En mujeres embarazadas que conviven con el virus del VIH, la mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón

umbilical fue aproximadamente 1,3 veces mayor en comparación con la concentración plasmática periférica de la madre.

No hay suficiente información sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos.

Lactancia
Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades (se ha observado una mediana del cociente de concentración de dolutegravir leche materna/plasma materno de 0,033). No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes.

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad
No existen datos sobre los efectos de dolutegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina.

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.

Abacavir / lamivudina:

Reacción de hipersensibilidad
Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas por fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican implicación multiorgánica. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en algunos casos han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, las RHS con abacavir se notificaron con menor frecuencia en pacientes que no eran portadores de este alelo.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:

- **Se debe documentar el estatus del HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.**
- **Abacavir/Lamivudina nunca se debe iniciar en pacientes con HLA-B*5701 positivo, ni en pacientes con HLA- B*5701 negativo que hayan tenido sospecha de RHS a abacavir en tratamientos previos con medicamentos que contenían abacavir.**

- **Abacavir/Lamivudina se debe interrumpir inmediatamente, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701 si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con Abacavir/Lamivudina tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pueda ser potencialmente mortal.**
- **Tras la interrupción del tratamiento con Abacavir/Lamivudina por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con Abacavir/Lamivudina ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir.**
- **Si se reinicia el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir tras una sospecha de RHS a abacavir puede ocasionar una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.**
- **Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a abacavir se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de Abacavir/Lamivudina que les queden.**

Descripción clínica de la RHS a abacavir
Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia pos-comercialización. Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento.

En casi todas las RHS aparecerán fiebre y/o erupción. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección de reacciones adversas incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.

Los síntomas relacionados con RHS empeoran al continuar el tratamiento y pueden poner en peligro la vida del paciente. Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración de abacavir.

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir. El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Peso y parámetros metabólicos

Un aumento en el peso y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre puede ocurrir durante la terapia antirretroviral.

Tales cambios pueden estar relacionados con el control de la enfermedad y el estilo de vida. Para los lípidos, hay algunos casos evidencia de un efecto de tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay evidencia fuerte relacionada con un tratamiento en particular. Para la monitorización de los lípidos y la glucosa en sangre se hace referencia a las directrices establecidas para el tratamiento del VIH. Los trastornos de lípidos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Pancreatitis
Se ha comunicado la aparición de pancreatitis, pero la relación causal con el tratamiento con lamivudina y abacavir es incierta.

Riesgo de fracaso virológico
Terapia triple con nucleósidos: Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando abacavir y lamivudina se combinaron con tenofovir disoproxil fumarato en un régimen de una vez al día.

- **El riesgo de fracaso virológico con abacavir/lamivudina puede ser mayor que con otras opciones terapéuticas.**

Enfermedad hepática
No se ha establecido la seguridad y eficacia de abacavir/lamivudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. abacavir/lamivudina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados de acuerdo con la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes con hepatitis B o C crónica
Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos medicamentos.

Si utiliza lamivudina de forma concomitante para el tratamiento del VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), puede encontrar información adicional relacionada con el uso de lamivudina en el tratamiento de la infección por hepatitis B en la Ficha Técnica de productos que contengan lamivudina que estén indicados para el tratamiento del VHB.

Si se interrumpe el tratamiento con abacavir/lamivudina en pacientes co-infectados por el VHB, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función

hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (ver la Ficha Técnica de un producto que contenga lamivudina que estén indicados para el tratamiento del VHB).

Toxicidad mitocondrial
Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial causando un grado variable de daño, que es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de toxicidad mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósido: se refieren predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina.

Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y, trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias.

Se han notificado raramente algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto en el útero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, debe someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible toxicidad mitocondrial. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de Reconstitución Inmune
Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TAR), en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta 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 TAR. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis
Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al TAR, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol,

inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Infecciones oportunistas
Los pacientes deben saber que abacavir/lamivudina o cualquier tratamiento antirretroviral no cura la infección por VIH, y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Eventos cardiovasculares
Aunque los datos disponibles de estudios clínicos y observacionales con abacavir muestran resultados inconsistentes, varios estudios sugieren un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (especialmente infarto de miocardio) en pacientes tratados con abacavir. Por lo tanto, al prescribir la combinación de abacabir y lamivudina, se deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

Además, cuando se trata a pacientes con un alto riesgo cardiovascular se deben considerar opciones de tratamiento alternativas al régimen que contiene abacavir.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben Abacavir/Lamivudina Glenmark pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen abacavir/lamivudina con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en < 1% de los sujetos. Pueden ocurrir otros eventos adversos relacionados con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos).

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben Abacavir/Lamivudina deben ser monitorizados para detectar acontecimientos adversos relacionados con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su ficha técnica, lo cual no puede conseguirse con Abacavir/Lamivudina Glenmark. Se debe suspender la administración de abacavir/lamivudina y se deben emplear los componentes individuales (monofármacos) para establecer la pauta de tratamiento.

Interacciones medicamentosas
Abacavir/Lamivudina no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Estudios con abacavir en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo del embrión y del feto en las ratas, pero no en conejos. Los estudios con lamivudina en animales mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos, pero no en ratas. Los principios activos de Abacavir/Lamivudina pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En los seres humanos se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de abacavir y lamivudina.

En mujeres embarazadas tratadas con abacavir, más de 800 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal. En mujeres embarazadas tratadas con lamivudina, más de 1.000 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal. No existen datos sobre el uso de Abacavir/Lamivudina en el embarazo, sin embargo, en base a esos datos, el riesgo malformativo en los seres humano es poco probable.

Para las pacientes co-infectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con un medicamento que contenga lamivudina como Abacavir/Lamivudina, y posteriormente se queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Toxicidad mitocondrial
Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado in vitro e in vivo que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos.

Lactancia

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Abacavir también se excreta en la leche humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad
Estudios en animales mostraron que ni abacavir, ni lamivudina han tenido ningún efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deben tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de abacavir/lamivudina al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

Dolutegravir / abacavir / lamivudina

Reacciones de hipersensibilidad
Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) y comparten algunas características comunes como la fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran implicados. Clínicamente no es posible determinar si una RHS a dolutegravir / abacavir / lamivudina podría estar causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado más frecuentemente reacciones de hipersensibilidad con abacavir, algunas de las cuales han sido consideradas potencialmente mortales y, en casos raros, han sido mortales cuando no se han manejado adecuadamente. El riesgo de que ocurra una RHS a abacavir es alto en los pacientes que han dado positivo en el test de detección del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, se ha notificado con una frecuencia menor la RHS a abacavir en los pacientes que no son portadores de este alelo.

Por lo tanto, se debe respetar siempre lo siguiente:

- se debe documentar siempre el estado HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.

- Dolutegravir / abacavir / lamivudina nunca se debe iniciar en pacientes portadores de HLA-B*5701, ni en pacientes no portadores de HLA-B*5701 que hayan tenido una sospecha de RHS a abacavir con un tratamiento anterior que contuviera abacavir.

- Dolutegravir / abacavir / lamivudina debe ser inmediatamente interrumpido, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701, si se sospecha de una RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con Triumeq tras la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción inmediata y potencialmente mortal para el paciente. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas y la bilirrubina.

- Después de suspender el tratamiento con dolutegravir / abacavir / lamivudina por una sospecha de RHS, no se debe volver a reiniciar nunca el tratamiento con dolutegravir / abacavir / lamivudina o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o dolutegravir.

- El reinicio del tratamiento con medicamentos que contienen abacavir después de una presunta RHS a abacavir puede conducir a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte.

- Con el fin de evitar que se vuelva a administrar abacavir y dolutegravir, se debe indicar a los pacientes que han experimentado una RHS que eliminen los comprimidos restantes de dolutegravir / abacavir / lamivudina.

Descripción clínica de las RHS
En los ensayos clínicos las reacciones de hipersensibilidad se notificaron en <1% de los pacientes tratados con dolutegravir y se caracterizaron por erupción cutánea, aparición de síntomas inespecíficos y a veces, la disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves.

La RHS a abacavir ha sido bien caracterizada mediante ensayos clínicos y durante el seguimiento poscomercialización. Los síntomas aparecieron generalmente dentro de las seis primeras semanas (mediana de tiempo de aparición 11 días) tras el inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS a abacavir suelen incluir fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome. Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la RHS a abacavir se describen en detalle en la sección de reacciones adversas, incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales, que pueden llevar al diagnóstico erróneo de una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o gastroenteritis en lugar de una RHS. Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran al continuar

el tratamiento y pueden resultar potencialmente mortales para el paciente. Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración de abacavir.

Raramente, los pacientes que han dejado de tomar abacavir por motivos distintos a los síntomas de una RHS han experimentado también reacciones potencialmente mortales a las pocas horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Cuando se reinicie el tratamiento con abacavir, en estos casos, se debe realizar en un entorno donde la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Peso y parámetros metabólicos
Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos y el peso, en algunos casos hay evidencia de un efecto del tratamiento. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Enfermedad hepática
No se ha establecido la seguridad y eficacia de dolutegravir / abacavir / lamivudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dolutegravir / abacavir / lamivudina no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado es mayor, y los pacientes deben ser controlados de acuerdo con la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes con hepatitis B o C crónica
Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto de estos medicamentos.

Dolutegravir / abacavir / lamivudina contiene lamivudina, que es activo contra la hepatitis B. Abacavir y dolutegravir carecen de dicha actividad. La monoterapia con lamivudina generalmente no se considera un tratamiento adecuado para la hepatitis B, ya que el riesgo de que se desarrolle resistencia a la hepatitis B es alto. Por lo tanto, si dolutegravir / abacavir / lamivudina se utiliza en pacientes coinfectados por hepatitis

B, generalmente es necesario un antiviral adicional. Se debe hacer referencia a las guías de tratamiento.

Si se interrumpe el tratamiento con dolutegravir / abacavir / lamivudina en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

Síndrome de reconstitución inmune
En pacientes con 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* (a menudo denominada PCP). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de los parámetros bioquímicos hepáticos compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar los parámetros bioquímicos hepáticos en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*
Los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósido; estos afectaron, principalmente, a pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Rara vez se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósido y nucleótido que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar

tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Eventos cardiovasculares
Aunque los datos disponibles de estudios clínicos y observacionales con abacavir muestran resultados inconsistentes, varios estudios sugieren un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (especialmente infarto de miocardio) en pacientes tratados con abacavir. Por lo tanto, al prescribir dolutegravir / abacavir / lamivudina, se deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Además, cuando se trata a pacientes con un alto riesgo cardiovascular se deben considerar opciones de tratamiento alternativas al régimen que contiene abacavir.

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, especialmente 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.

Infecciones oportunistas
Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir / abacavir / lamivudina 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.

Administración en sujetos con insuficiencia renal moderada
Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben dolutegravir / abacavir / lamivudina pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen dolutegravir / abacavir / lamivudina con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en <1% de los sujetos. Pueden ocurrir otros eventos adversos relacionados con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos).

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben dolutegravir / abacavir / lamivudina deben ser monitorizados para detectar acontecimientos adversos relacionados con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su ficha técnica, lo cual no puede conseguirse con dolutegravir / abacavir / lamivudina. Se debe suspender la administración de dolutegravir / abacavir / lamivudina y se deben emplear los componentes individuales (monofármacos) para establecer la pauta de tratamiento.

Resistencia al medicamento

No se recomienda el uso de dolutegravir / abacavir / lamivudina en pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto se debe a que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para pacientes adultos con resistencia a los inhibidores de la integrasa y no hay datos suficientes para recomendar una dosis de dolutegravir en adolescentes, niños y lactantes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se puede utilizar dolutegravir / abacavir / lamivudina durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

Existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1 000 embarazos) que indican que dolutegravir no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1 000 embarazos) que indican que abacavir no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1 000 embarazos) que indican que lamivudina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de esta combinación triple durante el embarazo.

En estudios de toxicología reproductiva con dolutegravir en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural.

Dolutegravir atraviesa la placenta en humanos. En mujeres embarazadas que conviven con el virus del VIH, la mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón umbilical fue aproximadamente 1,3 veces mayor en comparación con la concentración plasmática periférica de la madre. Se ha demostrado la transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos relacionados en humanos. Se ha demostrado la transferencia placentaria de lamivudina en humanos.

No hay suficiente información sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos.

Los estudios con abacavir en animales han mostrado toxicidad para el embrión y feto en desarrollo en ratas, pero no en conejos. Los estudios con lamivudina en animales mostraron un aumento de las muertes embrionarias tempranas en conejos, pero no en ratas.

Abacavir y lamivudina pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Disfunción mitocondrial
Los análogos de nucleósido y nucleótido han demostrado in vitro e in vivo que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo-expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósido.

Lactancia
Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades (se ha observado una mediana del cociente de concentración de dolutegravir leche materna/plasma materno de 0,033). No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes.

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Abacavir también se excreta en la leche humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad
No existen datos sobre los efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina sobre la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de dolutegravir / abacavir / lamivudina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. 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 utilizar máquinas, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de dolutegravir / abacavir / lamivudina.

Reacciones adversas:

Dolutegravir:

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. 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 con la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a <1/100), raras (≥ 1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla Reacciones Adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Anemia sideroblástica[1]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad (ver sección 4.4)
	Poco frecuentes	Síndrome de Reconstitución Inmune (ver sección 4.4) [2]
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Sueños anormales
	Frecuentes	Depresión
	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Crisis de angustia
	Poco frecuentes	Pensamientos suicidas*, intentos de suicidio* *especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o de enfermedad psiquiátrica
	Raras	Suicidio consumado* *especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o 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	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
	Poco frecuentes	Hepatitis
	Raras	Fallo hepático agudo, incremento de bilirrubina[3]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia
	Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de creatinfosfoquinasa (CPK), aumento de peso

[1] La anemia sideroblástica reversible se ha notificado con regímenes que contienen dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos no está clara.

[2] vea más adelante bajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

[3] en combinación con aumento de transaminasas.

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 mol/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.

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 y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Parámetros metabólicos
Durante el tratamiento antirretroviral puede aumentar el peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre.

Población pediátrica
En base a los datos disponibles de los estudios en curso P1093 (ING112578) y ODYSSEY (201296) en 172 lactantes, niños y adolescentes (de 4 semanas o más, hasta menos de 18 años, y que pesen al menos 3 kg) que recibieron las dosis recomendadas de comprimidos recubiertos con película o comprimidos dispersables una vez al día, no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.

Abacavir / lamivudina:

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas comunicadas para Abacavir/Lamivudina fueron coincidentes con los perfiles de seguridad conocidos para abacavir y lamivudina cuando se administran como fármacos por separado. Para muchas de ellas no está claro si están relacionados con el principio activo, con la amplia serie de medicamentos utilizados en el control de la infección causada por el VIH, o si son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Muchas de las reacciones incluidas en la tabla a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas debe evaluarse cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad. Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los que no se puede descartar hipersensibilidad a abacavir. En estos casos se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

Tabla de reacciones adversas
A continuación, se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con abacavir o lamivudina, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy

frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	Abacavir	Lamivudina
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		*Poco frecuentes:* Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia *Muy raras:* Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico	*Frecuentes:* hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	*Frecuentes:* anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	*Frecuentes:* cefalea	*Frecuentes:* cefalea, insomnio *Muy raras:* Se han comunicado casos de neuropatía periférica (o parestesia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		*Frecuentes:* Tos, síntomas nasales
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes*: náuseas, vómitos, diarrea *Raras*: se han comunicado casos de pancreatitis si bien no es seguro que exista una relación causal con el tratamiento con abacavir	*Frecuentes*: Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea *Raras*: Aumento de la amilasa en suero. Se han comunicado casos de pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		*Poco frecuentes*: Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT), *Raras*: Hepatitis
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	*Frecuentes:* erupción (sin síntomas sistémicos) *Muy raras:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	*Frecuentes:* erupción, alopecia *Raras:* Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		*Frecuentes:* Artralgia, alteraciones musculares *Raras:* Rabdomiolisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	*Frecuentes:* fiebre, letargo, fatiga	*Frecuentes:* fatiga, malestar, fiebre

Población pediátrica

Los datos de seguridad para apoyar la administración de la dosis de una vez al día en pacientes pediátricos vienen del ensayo ARROW (COL 105677) donde 669 pacientes pediátricos infectados por VIH-1 (de 12 meses a ≤17 años) recibieron abacavir y lamivudina ya sea una o dos veces al día. Dentro de esta población, 104 pacientes pediátricos infectados que pesaban al menos 25 kg recibieron abacavir y lamivudina como Abacavir/Lamivudina una vez al día. No se han identificado otros problemas de seguridad en sujetos pediátricos ya sean tratados una o dos veces al día, comparado con adultos.

Dolutegravir / abacavir / lamivudina

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas observadas con más frecuencia relacionadas con dolutegravir y abacavir/lamivudina fueron náuseas (12 %), insomnio (7 %), mareo (6 %) y cefalea (6 %).

Muchas de las reacciones adversas enumeradas en la tabla siguiente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) ocurren frecuentemente en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas se debe evaluar cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad. Muy raramente se han comunicado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en los cuales la hipersensibilidad a abacavir no puede descartarse. En estos casos se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

La reacción adversa más grave, vista en pacientes individuales, relacionada con el tratamiento con dolutegravir y abacavir/lamivudina, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción cutánea y efectos hepáticos graves.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas relacionadas con los componentes de Triumeq de un ensayo clínico y de la experiencia poscomercialización se enumeran en la tabla de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a <1/100), raras (≥ 1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de las reacciones adversas asociadas con la combinación de dolutegravir + abacavir/lamivudina en un análisis de datos agrupados de estudios clínicos de Fase IIb a Fase IIIb o de la experiencia poscomercialización; y reacciones adversas ligadas al tratamiento con dolutegravir, abacavir y lamivudina de estudios clínicos y de la experiencia poscomercialización, cuando se utiliza con otros antirretrovirales

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Poco frecuentes:	neutropenia[1], anemia[1], trombocitopenia[1]
Muy raras:	aplasia eritrocitaria pura [1]
Frecuencia no conocida	anemia sideroblástica[2]

Trastornos del sistema inmunológico:	
Frecuentes:	hipersensibilidad (ver sección 4.4)
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Frecuentes:	anorexia[1]
Poco frecuentes:	hipertrigliceridemia, hiperglucemia
Muy raras:	acidosis láctica[1]
Trastornos psiquiátricos:	
Muy frecuentes:	insomnio
Frecuentes:	sueños anormales, depresión, ansiedad[1], pesadillas, trastorno del sueño
Poco frecuentes:	ideas o intentos de suicidio (especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o de enfermedad psiquiátrica), crisis de angustia
Raras:	suicidio consumado (especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes:	cefalea
Frecuentes:	mareo, somnolencia, letargo[1]
Muy raras:	neuropatía periférica[1], parestesia[1]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuentes:	tos[1], síntomas nasales[1]
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes:	náuseas, diarrea
Frecuentes:	vómitos, flatulencia, dolor abdominal, dolor abdominal alto, distensión abdominal, molestia abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia
Raras:	pancreatitis[1]

Trastornos hepatobiliares:	
Frecuentes:	aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
Poco frecuentes:	hepatitis
Raras:	fallo hepático agudo[1], incremento de bilirrubina[3]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes:	erupción, prurito, alopecia[1]
Muy raras:	eritema multiforme[1], síndrome de Stevens-Johnson[1], necrólisis epidérmica tóxica [1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuentes:	artralgia[1], alteraciones musculares[1] (incluido mialgia[1])
Raras:	rabdomiolisis[1]

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuentes:	fatiga
Frecuentes:	astenia, fiebre[1], malestar general[1]
Exploraciones complementarias:	
Frecuentes:	aumentos de CPK, aumento de peso
Raras:	aumentos de la amilasa[1]

[1]Esta reacción adversa fue identificada en estudios clínicos o experiencia poscomercialización de dolutegravir, abacavir o lamivudina cuando se utiliza con otros antirretrovirales o de la experiencia poscomercialización con Triumeq.

[2]La anemia sideroblástica reversible se ha notificado con regímenes que contienen dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos no está clara.

[3]En combinación con aumento de transaminasas.

Población pediátrica

Los datos del estudio IMPAACT 2019 en 57 niños con VIH-1 (menores de 12 años y con un peso mínimo de 6 kg) que recibieron las dosis recomendadas de dolutegravir / abacavir / lamivudina mg bien en forma de comprimidos recubiertos con película o bien como comprimidos dispersables, no evidenciaron problemas adicionales de seguridad, más allá de los observados en la población adulta.

En base a los datos disponibles con dolutegravir utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de lactantes, niños y adolescentes, no se identificaron problemas de seguridad adicionales más allá de los observados en la población adulta.

Las preparaciones monofármaco de abacavir y lamivudina han sido investigadas por separado, y como un nucleósido dual de base, en tratamiento antirretroviral combinado para tratar tanto pacientes pediátricos con VIH no tratados previamente con antirretrovirales, como a los previamente tratados (los datos disponibles sobre el uso de abacavir y lamivudina en bebés menores de tres meses son limitados). No se han observado otros tipos adicionales de reacciones adversas más allá de las caracterizadas para la población adulta.

Interacciones:

Dolutegravir:

Dolutegravir presenta interacciones farmacológicas relacionadas principalmente con su efecto sobre determinados transportadores renales y con la modificación de su exposición sistémica por medicamentos que inducen o inhiben las enzimas y transportadores involucrados en su metabolismo.

1. Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos
Los estudios in vitro han demostrado que dolutegravir tiene un bajo potencial de inhibición o inducción de las principales enzimas del citocromo P450 y de diversos transportadores de medicamentos. En estudios clínicos no se identificaron efectos farmacocinéticos clínicamente relevantes sobre múltiples medicamentos, incluidos algunos antirretrovirales.

Sin embargo, dolutegravir inhibe los transportadores renales de cationes orgánicos OCT2 y MATE1, por lo que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya eliminación depende de estos transportadores.

Entre las interacciones clínicamente relevantes se encuentran:

- **Dofetilida, pilsicainida y fampridina (dalfampridina): dolutegravir puede incrementar sus concentraciones plasmáticas y aumentar el riesgo de toxicidad. Su administración concomitante está contraindicada según la información de prescripción aplicable.**
- **Metformina: dolutegravir puede aumentar su exposición sistémica, por lo que se recomienda valorar el ajuste de dosis y realizar seguimiento clínico, especialmente de la función renal y del control glucémico.**

2. Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir se metaboliza principalmente mediante la enzima UGT1A1 y, en menor proporción, mediante CYP3A4. También participa como sustrato de otros sistemas enzimáticos y transportadores, incluidos UGT1A3, UGT1A9, P-glicoproteína (P-gp) y BCRP.
Los medicamentos que inducen estas vías metabólicas pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y comprometer su eficacia terapéutica. Se han identificado interacciones relevantes con:

- **Rifampicina: disminuye significativamente la exposición a dolutegravir y puede requerir ajuste de la dosificación.**
- **Carbamazepina: reduce las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y puede requerir ajuste de dosis o selección de una alternativa terapéutica.**
- **Efavirenz, nevirapina y etravirina: pueden disminuir la exposición a dolutegravir. La magnitud de la interacción depende del esquema antirretroviral concomitante.**
- **Tipranavir/ritonavir: disminuye las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y puede requerir modificaciones del esquema terapéutico.**

Los ajustes de dosificación descritos en adultos no deben extrapolarse automáticamente a recién nacidos, lactantes o niños pequeños. En estas poblaciones se requiere verificar la disponibilidad de recomendaciones específicas según edad, peso y formulación farmacéutica.

3. Interacciones con medicamentos y suplementos que contienen cationes polivalentes
La administración simultánea de dolutegravir con productos que contienen aluminio, magnesio, calcio o hierro puede disminuir su absorción gastrointestinal debido a la formación de complejos.

Se recomienda separar la administración de dolutegravir de los antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, de acuerdo con la información de prescripción correspondiente.

Para los suplementos de calcio o hierro, las condiciones de administración pueden variar según se administren con alimentos o en ayunas.

Esta interacción adquiere especial importancia en población pediátrica, debido al uso frecuente de suplementos minerales y preparados nutricionales.

4. Interacciones con otros medicamentos antirretrovirales
Los estudios de interacciones farmacológicas han demostrado que dolutegravir no presenta interacciones clínicamente relevantes que requieran ajuste de dosis con diversos medicamentos antirretrovirales, incluidos tenofovir, rilpivirina, lopinavir/ritonavir y darunavir/ritonavir.

La coadministración de etravirina con determinados inhibidores de la proteasa potenciados puede mitigar la reducción de las concentraciones de dolutegravir.

La selección de combinaciones antirretrovirales deberá considerar las interacciones específicas de cada medicamento, la edad, el peso corporal y las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

5. Consideraciones para los usos pediátricos propuestos
En los escenarios de tratamiento de la infección por VIH-1, profilaxis neonatal y profilaxis posexposición, se recomienda realizar una evaluación de los medicamentos concomitantes antes de iniciar dolutegravir y durante el seguimiento.

Se deberá prestar especial atención a los medicamentos que puedan reducir su exposición sistémica, dado el riesgo potencial de concentraciones subterapéuticas y pérdida de eficacia. En recién nacidos y lactantes, la limitada información disponible sobre determinadas interacciones farmacológicas requiere especial precaución. Los ajustes de dosis deberán fundamentarse en recomendaciones específicas para la población pediátrica y no exclusivamente en estudios realizados en adultos.

Abacavir / lamivudina:

Abacavir se metaboliza por las enzimas UDP-glucuroniltransferasa (UGT) y alcohol deshidrogenasa; la administración concomitante con inductores o inhibidores de las enzimas UGT o con compuestos eliminados a través de la alcohol deshidrogenasa puede alterar la exposición a abacavir. Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina es mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (TCOs); la administración conjunta de lamivudina con inhibidores de TCO puede aumentar la exposición a lamivudina.

Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático.Lamivudina no inhibe las enzimas del citocromo P450. Abacavir muestra un limitado potencial para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4 y se ha demostrado in vitro que no inhibe las enzimas CYP2C9 o CYP2D6. Los estudios in vitro han demostrado que abacavir tiene potencial para inhibir el citocromo P450 1ª1 (CYP1A1). Por lo tanto, hay una baja probabilidad de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no-nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por enzimas del citocromo P450.

Abacavir/Lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina.

Dolutegravir / abacavir / lamivudina

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra juntamente con rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir.

Dolutegravir / abacavir / lamivudina no debe ser administrado juntamente con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda administrar dolutegravir / abacavir / lamivudina 2 horas antes de la administración del antiácido o 6 horas después de la administración de estos medicamentos.

Cuando dolutegravir / abacavir / lamivudina se tome con alimentos, se pueden tomar al mismo tiempo suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio. Si se administra dolutegravir / abacavir / lamivudina en ayunas, se recomienda tomar los suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir / abacavir / lamivudina.

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. 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 fase 3a [ClCr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina.

Dolutegravir / abacavir / lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir, abacavir, lamivudina o emtricitabina, excepto cuando esté indicado un ajuste de la dosis de dolutegravir debido a interacciones medicamentosas.

El producto contiene dolutegravir, abacavir y lamivudina, por lo tanto, cualquier interacción identificada individualmente para éstos es relevante para dolutegravir / abacavir /. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre dolutegravir, abacavir y lamivudina.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de dolutegravir, abacavir y lamivudina
Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) y de la *proteína de resistencia del cáncer de mama (*BCRP). La administración conjunta de Triumeq con otros medicamentos que inhiban UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o P-gp puede, por tanto, aumentar la

concentración plasmática de dolutegravir. Los medicamentos que induzcan estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir.

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos medicamentos antiácidos.

Abacavir se metaboliza por la UGT (UGT2B7) y la alcohol deshidrogenasa; la administración concomitante con inductores (p.ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína) o inhibidores de las enzimas UGT (p. ej., ácido valproico) o con compuestos eliminados a través de la alcohol deshidrogenasa puede alterar la exposición a abacavir.

Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina está mediada por el OCT2 y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Se ha demostrado que la trimetoprima (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina; sin embargo, el aumento resultante no fue clínicamente significativo. Dolutegravir es un inhibidor de OCT2 y MATE1; sin embargo, las concentraciones de lamivudina fueron similares con o sin la administración concomitante de dolutegravir basado en el análisis de un ensayo cruzado, que indica que dolutegravir no tiene ningún efecto sobre la exposición *in vivo* a lamivudina. La lamivudina también es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en el aclaramiento de lamivudina, es poco probable que las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de OCT1 tengan importancia clínica.

Aunque abacavir y lamivudina son sustratos de BCRP y P-gp *in vitro*, dada la alta biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina, es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de eflujo tengan un impacto clínicamente relevante en las concentraciones de abacavir o lamivudina.

<u>Efecto de dolutegravir, abacavir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros medicamentos</u>

***In vivo*, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un sustrato de CYP3A4. De acuerdo con los datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos que son sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp.**

***In vitro*, dolutegravir inhibe los transportadores renales OCT2 y MATE1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10-14% en el aclaramiento de creatitina (la fracción de secreción es dependiente de OCT2 y del transportador MATE1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 y/o MATE1 (por ejemplo, fampridina [también conocido como dalfampridina], metformina).**

***In vitro,* dolutegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos renales de recaptación (OAT)1 y OAT3. En base a la ausencia de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición *in vivo* de OAT1 es poco probable. No se ha estudiado la inhibición de OAT3 *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción dependa de OAT3.**

***In vitro*, abacavir demostró el potencial para inhibir CYP1A1 y un limitado potencial para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4. Abacavir actuó como un inhibidor de MATE1; se desconocen las consecuencias clínicas.**

***In vitro*, lamivudina actuó como un inhibidor de OCT1 y OCT2; se desconocen las consecuencias clínicas.**

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

Siendo las 16:00 del día 10 de noviembre de 2026, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

ENRIQUE ALEJANDRO ROBAYO DUARTE
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Sesión Virtual