

**I. Denominación distintiva**

DELSTRIGO®

**II. Denominación genérica**

Doravirina / lamivudina / tenofovir disoproxil fumarato

**III. Forma Farmacéutica y Formulación**

Tableta

Cada Tableta contiene:

Doravirina ..... 100 mg

Lamivudina ..... 300 mg

Tenofovir disoproxil fumarato..... 300 mg

Excipiente c.b.p..... 1 tableta

Ingredientes inactivos:

Cada tableta contiene los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa de sodio, succinato acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro, fumarato estearil de sodio. La tableta tiene recubrimiento con los siguientes ingredientes: cera de carnauba, hipromelosa, amarillo de óxido de hierro, lactosa monohidratada, dióxido de titanio, y triacetina.

**IV. Indicaciones Terapéuticas**

DELSTRIGO está indicado para el tratamiento de adultos infectados con el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a la clase de los Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTRs), lamivudina, o tenofovir (ver *PRECAUCIONES GENERALES*, y *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*).

**V. Farmacocinética y Farmacodinamia**

**Clase Terapéutica**

Doravirina es un antirretroviral de la clase de los inhibidores no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) del VIH1.

Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) son antirretrovirales de la clase de los inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) del VIH-1.

**Farmacocinética**

La administración de una sola dosis de una tableta de DELSTRIGO a pacientes sanos (N=24) bajo condiciones de ayuno proporcionó exposiciones comparables de doravirina, lamivudina y tenofovir a la administración de tabletas de doravirina (100 mg) más tabletas de lamivudina (300 mg) más tabletas de tenofovir DF (300 mg).

**Doravirina:** La farmacocinética de doravirina se estudió en sujetos sanos y en pacientes infectados con VIH-1. La farmacocinética de doravirina es similar en sujetos sanos y en pacientes infectados con VIH-1. El estado estable generalmente se alcanza en el Día 2 de una dosificación una vez al día, con proporciones de acumulación de 1.2 a 1.4 para el  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{máx}$  y  $C_{24}$ . A continuación, se proporciona la farmacocinética en estado estable de doravirina después de la administración de 100 mg una vez al día en pacientes infectados con VIH-1, según el análisis farmacocinético poblacional.

Parámetro MG (% CV)	$AUC_{0-24}$ $\mu M$ hr	$C_{máx}$ $\mu M$	$C_{24}$ nM
Doravirina 100 mg una vez al día	37.8 (29)	2.26 (19)	930 (63)
MG: media geométrica, %CV: coeficiente geométrico de variación			

#### Absorción

Después de la dosificación oral, las concentraciones máximas en plasma se alcanzan 2 horas después de la dosificación. Doravirina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 64% para una tableta de 100 mg.

#### Distribución

Con base en la administración IV de una microdosis, el volumen de distribución de doravirina es de 60.5 L. Doravirina se une a proteínas plasmáticas en un 76%, aproximadamente.

#### Metabolismo

Con base en la información *in vitro*, doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A.

#### Eliminación

Doravirina tiene una vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente 15 horas. Doravirina se elimina principalmente por medio de metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4. La excreción de fármaco inalterado por vía urinaria es menor. No se espera que la excreción biliar del fármaco inalterado sea significativa.

**Lamivudina:** Después de la administración oral, lamivudina se absorbe rápidamente y se distribuye ampliamente. Después de la administración oral de dosis múltiples de 300 mg de lamivudina una vez al día durante 7 días a 60 sujetos sanos, la  $C_{máx}$  en estado estacionario ( $C_{máx, ss}$ ) fue de  $2.04 \pm 0.54$  mcg por mL (promedio  $\pm$  SD), mientras que el  $AUC$  de 24 horas en estado estacionario ( $ABC_{24,ss}$ ) fue de  $8.87 \pm 1.83$  mcg•hora por mL. La unión a proteínas plasmáticas es baja. Aproximadamente el 70% de una dosis intravenosa de lamivudina se recupera como fármaco inalterado en la orina. El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. En humanos, el único metabolito conocido es el metabolito trans-sulfóxido (aproximadamente el 5% de una dosis oral después de 12 horas). En la mayoría de los estudios de dosis única en pacientes infectados con VIH-1, pacientes infectados con VHB o sujetos sanos con muestras de suero durante 24 horas después de la administración, la vida media de eliminación observada ( $t_{1/2}$ ) varió de 5 a 7 horas. En pacientes infectados con VIH-1, la depuración total fue de  $398.5 \pm 69.1$  mL por minuto (promedio  $\pm$  SD).

**Tenofovir DF:** Tras la administración oral de una dosis única de 300 mg de tenofovir DF a pacientes infectados con VIH-1 en condiciones de ayuno, se logró la  $C_{máx}$  en una hora. Los valores de  $C_{máx}$  y AUC fueron  $0.30 \pm 0.09 \mu\text{g por mL}$  y  $2.29 \pm 0.69 \mu\text{g}\cdot\text{hr por mL}$ , respectivamente. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir DF en pacientes en ayunas es de aproximadamente 25%. Menos del 0.7% de tenofovir se une a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* en el rango de 0.01 a 25  $\mu\text{g por mL}$ . Aproximadamente el 70-80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como fármaco inalterado en la orina dentro de las 72 horas después de la administración. Tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa con una depuración renal en adultos con depuración de creatinina mayor a 80 mL por minuto de  $243.5 \pm 33.3 \text{ mL por minuto}$  (promedio  $\pm$  SD). Después de una dosis oral única, la vida media de eliminación terminal de tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

**Efecto de los Alimentos sobre la Absorción Oral**

La administración de una sola tableta de DELSTRIGO con una comida rica en grasas a sujetos sanos dio como resultado un aumento del 26% en la  $C_{24}$  de doravirina, mientras que el AUC y la  $C_{máx}$  no fueron afectados significativamente. La  $C_{máx}$  de lamivudina disminuyó en un 19% con una comida rica en grasas, mientras que el AUC no se vio significativamente afectado. La  $C_{máx}$  de tenofovir disminuyó en un 12% y el AUC aumentó en un 27% con una comida rica en grasas. Estas diferencias en la farmacocinética no son clínicamente relevantes.

**Poblaciones Especiales**

**Insuficiencia Renal**

**Doravirina:** La excreción renal de doravirina es menor: aproximadamente el 6% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina. En un estudio que comparó a 8 pacientes con insuficiencia renal grave con 8 pacientes sin insuficiencia renal, la exposición a dosis única de doravirina fue 43% mayor en pacientes con insuficiencia renal grave. En un análisis de farmacocinética poblacional en el que participaron pacientes con CrCl entre 17 y 317 ml/min, la función renal no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de doravirina. No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado a doravirina en pacientes con enfermedad renal terminal o en pacientes sometidos a diálisis (ver **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**).

**Lamivudina:** Se determinaron las propiedades farmacocinéticas de lamivudina en un grupo reducido de adultos infectados con VIH-1 con insuficiencia renal (Tabla 1).

**Tabla 1: Parámetros Farmacocinéticos (Promedio  $\pm$  SD) después de una Sola Dosis Oral de 300 mg de Lamivudina en 3 Grupos de Adultos con Diferentes Grados de Función Renal**

Parámetro	Criterio de Depuración de Creatina (Número de Pacientes)		
	>60 mL/min	10-30 mL/min	<10 mL/min
	N=6	N=4	N=6
Depuración de creatinina (mL/min)	111 $\pm$ 14	28 $\pm$ 8	6 $\pm$ 2
$C_{máx}$ (mcg/mL)	2.6 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.8	5.8 $\pm$ 1.2
AUC $_{\infty}$ (mcg•h/mL)	11.0 $\pm$ 1.7	48.0 $\pm$ 19	157 $\pm$ 74
Cl/F (mL/min)	464 $\pm$ 76	114 $\pm$ 34	36 $\pm$ 11

Tenofovir DF: La farmacocinética de tenofovir está alterada en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con una depuración de creatinina por debajo de 50 mL por minuto o con enfermedad renal en etapa terminal que requieran diálisis, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de tenofovir incrementaron (ver *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

#### *Insuficiencia Hepática*

Doravirina: Doravirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de doravirina en un estudio que comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) con 8 pacientes sin insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado a doravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

Lamivudina: Se determinaron las propiedades farmacocinéticas de lamivudina en adultos con insuficiencia hepática. Los parámetros farmacocinéticos no se alteraron al disminuir la función hepática. No se han establecido la seguridad y eficacia de lamivudina en presencia de enfermedad hepática descompensada.

Tenofovir DF: Se estudió la farmacocinética de tenofovir después de una dosis de 300 mg de tenofovir DF en sujetos sanos con insuficiencia hepática de moderada a grave. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir entre pacientes con insuficiencia hepática y sujetos sanos.

#### *Población Pediátrica*

No se han establecido las recomendaciones farmacocinéticas y de dosificación de DELSTRIGO en pacientes menores de 18 años de edad (ver *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

#### *Personas de Edad Avanzada*

No se identificaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de doravirina en pacientes de al menos 65 años de edad, en comparación con pacientes menores de 65 años de edad en un estudio Fase I o en un análisis farmacocinético poblacional. No se ha estudiado la farmacocinética de lamivudina y tenofovir en pacientes mayores de 65 años (ver *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

#### *Raza*

Doravirina: No se identificaron diferencias raciales clínicamente relevantes en la farmacocinética de doravirina con base en un análisis farmacocinético poblacional de doravirina en sujetos sanos y con infección por VIH-1.

Lamivudina: No existen diferencias raciales significativas o clínicamente relevantes en la farmacocinética de lamivudina.

Tenofovir DF: Hubo un número insuficiente de grupos raciales y étnicos distintos del caucásico para determinar adecuadamente las potenciales diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones después de la administración de tenofovir DF.

### Sexo

No se identificaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre hombres y mujeres para doravirina, lamivudina y tenofovir.

### Farmacodinamia

#### Efectos en el Electrocardiograma

Con una dosis de doravirina de 1,200 mg, que proporciona aproximadamente 4 veces la concentración máxima observada después de la dosis máxima aprobada, doravirina no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

### Microbiología

#### Mecanismo de Acción

Doravirina: Doravirina es un inhibidor piridinona no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH-1 e inhibe la replicación del VIH-1 mediante inhibición no competitiva de la transcriptasa reversa (TR) del VIH-1. Doravirina no inhibe las ADN polimerasas celulares humanas  $\alpha$ ,  $\beta$  y la ADN polimerasa mitocondrial  $\gamma$ .

Lamivudina: Lamivudina es un análogo nucleósido sintético. Intracelularmente, lamivudina se fosforila en su metabolito 5'-trifosfato activo, lamivudina trifosfato (3TC-TP). El modo de acción principal de 3TC-TP es la inhibición de la TR a través de la terminación de la cadena de ADN después de la incorporación del análogo nucleótido.

Tenofovir DF: Tenofovir DF es un análogo nucleósido fosfonato diéster de adenosina monofosfato. Tenofovir DF requiere la hidrólisis inicial del diéster para la conversión a tenofovir y las fosforilaciones subsiguientes por enzimas celulares para formar difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la TR del VIH-1 compitiendo con el sustrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato y, después de la incorporación al ADN, mediante la terminación de la cadena del ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las ADN polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  de mamíferos y de la ADN polimerasa mitocondrial  $\gamma$ .

#### Actividad Antiviral en Cultivo Celular

Doravirina: Doravirina exhibió un valor de  $EC_{50}$  de  $12.0 \pm 4.4$  nM contra cepas de laboratorio de tipo salvaje de VIH-1 cuando se sometieron a prueba en presencia de 100% de suero humano normal (NHS) usando células de reporte MT4-GFP. Doravirina demostró actividad antiviral contra un amplio panel de aislamientos primarios del VIH-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) con valores de  $EC_{50}$  que van desde 1.2 nM hasta 10.0 nM. La actividad antiviral de doravirina no fue antagonista cuando se combinó con lamivudina y tenofovir DF.

Lamivudina: La actividad antiviral de lamivudina frente al VIH-1 se evaluó en varias líneas celulares que incluían monocitos y células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por las siglas *peripheral blood mononuclear cells*) usando análisis de sensibilidad estándar. Los valores de  $EC_{50}$  estuvieron en el rango de 0.003 a 15 microM (1 microM = 0.23 mcg por mL). La mediana de los valores  $EC_{50}$  de lamivudina fue de 60 nM (rango: 20 a 70 nM), 35 nM (rango: 30 a 40 nM), 30 nM (rango: 20 a 90 nM), 20 nM (rango: 3 a 40 nM), 30 nM (rango: 1 a 60 nM), 30 nM (rango: 20 a 70 nM), 30 nM (rango: 3 a 70 nM), y 30 nM (rango: 20 a 90 nM) frente a VIH-1 clados A-G y virus del grupo O (n = 3 excepto n = 2 para el clado B), respectivamente. Ribavirina (50 microM) utilizada en el tratamiento de la infección crónica por VHC redujo la actividad anti-VIH-1 de lamivudina en 3.5 veces en las células MT-4.

**Tenofovir DF:** La actividad antiviral de tenofovir contra los aislamientos de laboratorio y clínicos de VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides T, células primarias de monocitos/macrófagos y linfocitos de sangre periférica. Los valores de EC<sub>50</sub> para tenofovir estuvieron en el rango de 0.04 a 8.5 microM. Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra los clados A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de EC<sub>50</sub> oscilaron entre 0.5 y 2.2 microM).

#### Resistencia

##### *En Cultivo Celular*

**Doravirina:** Se seleccionaron cepas resistentes a doravirina en cultivo celular a partir de VIH-1 de tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a INNTR. Las sustituciones observadas emergentes de aminoácidos en TR incluyeron: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F.

**Lamivudina:** Se seleccionaron variantes de VIH-1 resistentes a lamivudina en cultivo celular y en pacientes tratados con lamivudina. El análisis genotípico mostró que la resistencia se debía a una sustitución específica de aminoácidos en la transcriptasa reversa del VIH-1 en el codón 184, lo que cambió la metionina ya sea a isoleucina o valina (M184V/I).

**Tenofovir DF:** Los aislamientos de VIH-1 seleccionados por tenofovir expresaron una sustitución de K65R en la TR de VIH-1 y mostraron una reducción de 2 a 4 veces en la sensibilidad a tenofovir. Además, tenofovir seleccionó una sustitución de K70E en la TR del VIH-1 y da como resultado una sensibilidad reducida de bajo nivel a abacavir, emtricitabina, lamivudina y tenofovir.

##### *En Estudios Clínicos*

##### *En Adultos Sin Tratamiento Antirretroviral Previo*

**Doravirina:** En los brazos de tratamiento de doravirina de los estudios en pacientes sin tratamiento previo (población *naive*) DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (n=747), a la semana 48, se observaron sustituciones de resistencia emergente asociadas a doravirina en 7 de 30 pacientes en el subconjunto de análisis de resistencia (pacientes con ARN del VIH-1 mayor de 400 copias por mL en la falla virológica o durante la suspensión temprana del estudio y con información de resistencia). En el brazo de tratamiento de DRV+r del estudio DRIVE-FORWARD (n=383), no se observaron sustituciones de resistencia emergente asociadas a darunavir en los 11 pacientes en el subconjunto del análisis de resistencia. En el brazo de tratamiento de EFV/FTC/TDF del estudio DRIVE-AHEAD (n=364), se observaron sustituciones de resistencia emergente asociadas a efavirenz en 12 de 24 pacientes en el subconjunto del análisis de resistencia.

Las sustituciones de resistencia emergente asociadas a doravirina en la TR incluyeron una o más de las siguientes: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R e Y318Y/F.

En el brazo de tratamiento con doravirina del estudio DRIVE-FORWARD entre las Semanas 48 y 96, un paciente desarrolló las sustituciones asociadas a resistencia a doravirina, RT V106A y P225H. Las sustituciones asociadas a resistencia que aparecieron fueron RT V106A y P225H y confirieron una reducción >95 veces en la sensibilidad a doravirina. En el estudio DRIVE-FORWARD entre las Semanas 48 y 96, ningún paciente mostró la aparición de sustituciones asociadas a resistencia a darunavir. En el estudio DRIVE-AHEAD, entre las Semanas 48 y 96, 3 pacientes en el brazo de tratamiento de EFV/FTC/TDF mostraron la aparición de sustituciones asociadas a resistencia a efavirenz.

Lamivudina y tenofovir DF: En un análisis conjunto de pacientes sin tratamiento previo (población *naïve*) que recibieron doravirina, lamivudina y tenofovir DF, se realizó la genotipificación en aislamientos de VIH-1 en plasma de todos los pacientes con ARN del VIH-1 mayor a 400 copias por mL a la falla virológica confirmada, o en el momento de la suspensión temprana del medicamento de estudio. La resistencia genotípica se desarrolló en 7 pacientes evaluables quienes recibieron DOR/3TC/TDF a la Semana 48. Las sustituciones asociadas a resistencia que surgieron fueron TR M41L (n=1), K65R (n=2) y M184V/I (n=4). Entre la Semana 48 y 96, se desarrolló resistencia genotípica a lamivudina y tenofovir en 2 pacientes que recibieron DOR/3TC/TDF; las sustituciones emergentes asociadas a resistencia fueron V118I (n=1) y A62A/V (n=1).

#### En Adultos con Supresión Viroológica

En el estudio clínico DRIVE-SHIFT, ningún paciente de los 2 grupos, sea del grupo de cambio inmediato (n=447) o retrasado (n=209), desarrolló resistencia genotípica o fenotípica a doravirina, lamivudina, o TDF, durante el tratamiento con DELSTRIGO. Un sujeto desarrolló mutación RT M184M/I y resistencia fenotípica a lamivudina y emtricitabina durante el tratamiento con su régimen inicial. Ninguno de los 24 pacientes (11 en el grupo de cambio inmediato [Día 1], 13 en el grupo de cambio retrasado [Semana 24]) con mutaciones iniciales a INNTR (RT K103N, G190A, o Y181C) experimentaron fracaso virológico hasta la Semana 48 o en el momento de la discontinuación.

#### Resistencia Cruzada

No se ha demostrado resistencia cruzada significativa entre las variantes de VIH-1 resistentes a doravirina y lamivudina/emtricitabina o tenofovir, o entre las variantes resistentes a lamivudina o tenofovir y doravirina.

Doravirina: Las cepas de laboratorio de VIH-1 que albergan las mutaciones comunes asociadas con INNTR K103N, Y181C o las sustituciones K103N/Y181C en TR muestran una disminución menor de tres veces en la sensibilidad a doravirina en comparación con el virus de tipo salvaje cuando se evalúan en presencia de 100% de NHS. En estudios *in vitro*, doravirina pudo suprimir las siguientes sustituciones asociadas con INNTR: mutantes K103N, Y181C y G190A en concentraciones clínicamente relevantes.

Se evaluó la sensibilidad a doravirina en presencia de 10% de suero fetal bovino en un panel de 96 aislamientos clínicos diversos que contenían mutaciones asociadas con INNTR. Los aislamientos clínicos que contenían la sustitución Y188L o sustituciones V106 en combinación con A98G, H221Y, P225H, F227C o Y318F mostraron una reducción de la sensibilidad a doravirina 100 veces mayor.

Las sustituciones asociadas a resistencia a doravirina surgidas durante el tratamiento pueden conferir resistencia cruzada a efavirenz, rilpivirina, nevirapina y etravirina. De los 8 pacientes con falla virológica que desarrollaron resistencia fenotípica a doravirina, todos tuvieron resistencia fenotípica a nevirapina, 6 tuvieron resistencia fenotípica a efavirenz, 4 tuvieron resistencia fenotípica a rilpivirina y 2 tuvieron resistencia parcial a etravirina en función del ensayo *Monogram Phenosense*.

Lamivudina: Se observó resistencia cruzada entre INTRs. La sustitución de resistencia a lamivudina M184I/V confiere resistencia a emtricitabina. Las mutantes de VIH-1 resistentes a lamivudina también presentaban resistencia cruzada a didanosina (ddl). En algunos pacientes tratados con zidovudina más didanosina, surgieron cepas resistentes a múltiples inhibidores de la transcriptasa reversa, incluida lamivudina.

**Tenofovir DF:** Se ha observado resistencia cruzada entre INTRs. La sustitución K65R en la TR de VIH-1 seleccionada por tenofovir también se selecciona en algunos pacientes infectados por VIH-1 tratados con abacavir o didanosina. Los aislamientos de VIH-1 con la sustitución K65R también mostraron una sensibilidad reducida a emtricitabina y lamivudina. Por lo tanto, puede ocurrir resistencia cruzada entre estos INTRs en pacientes cuyo virus alberga la sustitución K65R. La sustitución K70E seleccionada clínicamente por tenofovir DF da como resultado una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina y tenofovir. Los aislamientos de VIH-1 de pacientes (N=20) cuyo VIH-1 expresó un promedio de 3 sustituciones de aminoácidos de la TR asociadas con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) mostraron una disminución de 3.1 veces en la sensibilidad a tenofovir. Los pacientes cuyos virus expresaron una sustitución L74V de la TR sin sustituciones asociadas a resistencia a zidovudina (N=8) tuvieron una respuesta reducida a tenofovir DF. Se dispone de información limitada para pacientes cuyos virus expresaron una sustitución Y115F (N=3), una sustitución Q151M (N=2) o inserción T69 (N=4) en la TR de VIH-1, los cuales tuvieron una respuesta reducida en estudios clínicos.

### **Estudios Clínicos**

#### **Pacientes Adultos Sin Tratamiento Antirretroviral Previo (población *naive*)**

La eficacia de DELSTRIGO se basa en los análisis de información de 96 semanas de dos estudios aleatorizados, multi-céntricos, doble ciego, de Fase III con control activo (DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD) en pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales (n=1,494).

En DRIVE-FORWARD, 766 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis ya sea de PIFELTRO (doravirina 100 mg) una vez al día u 800/100 mg de DRV+r una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC) seleccionado por el investigador. Al inicio del estudio, la edad promedio de los pacientes era de 33 años, 16% eran mujeres, 27% no blancos, 4% tenía co-infección con el virus de la hepatitis B y/o C, el 10% tenía antecedentes de SIDA, el 20% tenía ARN del VIH -1 mayor de 100,000 copias/mL, el 86% tenía Cuenta de células T CD4+ mayor de 200 células/mm<sup>3</sup>, el 13% recibió ABC/3TC y el 87% recibió FTC/TDF; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En DRIVE-AHEAD, 728 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis ya sea de DELSTRIGO (DOR/3TC/TDF) o de EFV/FTC/TDF una vez al día. Al inicio del estudio, la edad promedio de los pacientes era de 31 años, 15% eran mujeres, 52% eran no blancos, el 3% tenía co-infección por hepatitis B o C, el 14% tenía antecedentes de SIDA, el 21% tenía ARN del VIH-1 de más de 100,000 copias/mL, y el 88% tenía un Cuenta de células T CD4+ mayor a 200 células/mm<sup>3</sup>; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Los resultados de la Semana 96 para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD se proporcionan en la Tabla 2. La tabulación comparativa tiene el fin de simplificar la presentación; no deben hacerse comparaciones directas entre los estudios debido a diferencias en sus diseños.

En DRIVE-FORWARD, PIFELTRO demostró una eficacia consistente entre todos los factores pronósticos demográficos y basales, incluidos género, raza, etnia, esquema de tratamiento de INTR, ARN basal de VIH-1 ( $\leq 100,000$  o  $> 100,000$  copias/mL), Cuenta de células T CD4+ y subtipos virales. Los Cuentas promedio de



células T CD4+ en PIFELTRO y los grupos de DRV+ r aumentaron desde el nivel basal en 224 y 207 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente.

En DRIVE-AHEAD, DELSTRIGO (DOR/3TC/TDF) demostró una eficacia consistente entre los factores pronósticos demográficos y basales, incluidos género, raza, etnia, ARN basal de VIH-1 ( $\leq 100,000$  o  $> 100,000$  copias/mL), Cuenta de células T CD4+y subtipos virales. Los Cuentas promedio de células T CD4+ incrementaron desde el nivel basal en los grupos de PIFELTRO-DOR/3TC/TDF y EFV/FTC/TDF en 238 y 223 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente.

**Tabla 2: Desenlaces Viroológicos en la Semana 96 en Pacientes Adultos Infeccionados por el VIH-1 Sin Tratamiento Antirretroviral Previo**

Desenlace	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO+ 2 INTRs Una vez al día	DRV+ r + 2 INTRs Una vez al día	DELSTRIGO Una vez al día	DELSTRIGO Una vez al día
	<b>N = 383</b>	<b>N = 383</b>	<b>N = 364</b>	<b>N = 364</b>
<b>ARN de VIH-1 &lt;50 copias/mL</b>	73%	66%	78%	74%
Diferencias entre tratamientos (IC del 95 %)*	7.1% (0.5%, 13.7%)		3.5% (-2.4%, 10.0%)	
<b>ARN de VIH-1 <math>\geq 50</math> copias/mL<sup>†</sup></b>	17%	20%	15%	12%
<b>No hay Información Viroológica en la Ventana de la Semana 96</b>	10%	14%	7%	14%
<b>Razones</b>				
Descontinuación del estudio debida a EA o muerte <sup>‡</sup>	2%	4%	3%	8%
Descontinuación del estudio por otros motivos <sup>§</sup>	7%	9%	4%	6%
En estudio pero información faltante en la ventana	<1%	1%	<1	<1%
<b>Proporción (%) de Pacientes con ARN de VIH-1 &lt;50 copias/mL en la Semana 48 por Categoría Basal y Demográfica</b>				
<b>Sexo</b>				
Masculino	73% (N = 315)	82% (N = 319)	84% (N = 305)	80% (N = 311)
Femenino	73% (N = 64)	67% (N = 57)	85% (N = 59)	83% (N = 53)
<b>Raza</b>				
Blanca	78% (N = 277)	69% (N = 276)	80% (N = 176)	74% (N = 170)
No blanca	59% (N = 102)	59% (N = 99)	76% (N = 188)	74% (N = 194)
<b>Origen étnico</b>				
Hispano o Latino	78% (N = 91)	64% (N = 85)	81% (N = 126)	77% (N = 119)
No hispano o Latino	72% (N = 283)	67% (N = 285)	76% (N = 238)	72% (N = 239)
<b>Esquema de tratamiento de INTR</b>				
FTC/TDF	72% (N = 329)	66% (N = 328)	-	-
ABC/3TC	80% (N = 50)	67% (N = 48)	-	-
<b>ARN de VIH-1 basal (copias/mL)</b>				
$\leq 100,000$ copias/mL	76% (N = 297)	67% (N = 303)	80% (N = 291)	77% (N = 282)
$> 100,000$ copias/mL	62% (N = 82)	60% (N = 72)	67% (N = 73)	62% (N = 82)
<b>Cuenta de células T CD4+ (células/mm<sup>3</sup>)</b>				
$\leq 200$ células/mm <sup>3</sup>	65% (N = 40)	52% (N = 65)	59% (N = 44)	70% (N = 46)
$> 200$ células/mm <sup>3</sup>	74% (N = 339)	69% (N = 311)	80% (N = 320)	74% (N = 318)
<b>Subtipo Viral<sup>¶</sup></b>				
Subtipo B	72% (N = 262)	67% (N = 266)	80% (N = 232)	72% (N = 253)
Subtipo diferente a B	75% (N = 117)	63% (N = 110)	73% (N = 130)	77% (N = 111)

\*Los ICs del 95% para las diferencias de tratamiento se calcularon usando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato.  
†Incluye a los pacientes que suspendieron el fármaco del estudio o el estudio antes de la Semana 96 por falta o pérdida de eficacia y pacientes con ARN de VIH-1 igual o superior a 50 copias/mL en la ventana de la Semana 96.  
‡ El subtipo viral no estuvo disponible para dos pacientes  
‡Incluye pacientes que suspendieron debido a un evento adverso (EA) o muerte, si esto no dio como resultado información virológica en la ventana de la Semana 96.  
§Otras Razones incluyen: perdido para el seguimiento, incumplimiento con el fármaco de estudio, decisión del médico, embarazo, desviación del protocolo, falla durante la pre-selección, retiro por parte del sujeto.  
Nota: INTRs = FTC/TDF o ABC/3TC.

P007 fue un estudio de Fase IIb en pacientes adultos infectados con VIH-1 sin exposición previa a tratamiento con antirretrovirales (n = 340). En la Parte I, los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de 4 dosis de PIFELTRO o EFV, cada una en combinación con FTC/TDF. Después de la Semana 24, todos los pacientes aleatorizados para recibir PIFELTRO fueron cambiados (o se mantuvieron) a 100 mg de PIFELTRO. Los pacientes adicionales fueron aleatorizados en la Parte II para recibir ya fuese 100 mg de PIFELTRO o EFV, cada uno en combinación con FTC/TDF. En ambas partes del estudio, PIFELTRO y EFV se administraron como tratamiento ciego y FTC/TDF se administró en modalidad abierta.

En la Semana 48, la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 inferior a 50 copias/mL fue del 79% (85/108) y del 82% (89/108) para 100 mg de PIFELTRO y EFV, respectivamente. En la Semana 96, la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 inferior a 50 copias/mL fue de 76% (82/108) y 76% (82/108) para 100 mg de PIFELTRO y EFV, respectivamente. En la Semana 48, los Cuentas promedio de células T CD4+ en los grupos de 100 mg de PIFELTRO y EFV aumentaron desde el valor basal en 192 y 195 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente. En la Semana 96, los Cuentas promedio de células T CD4+ en los grupos de 100 mg de PIFELTRO y EFV aumentaron desde el valor basal en 259 y 264 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente.

### *Pacientes Adultos con Supresión Viroológica*

La eficacia de cambiar de un régimen inicial de dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un INNTR a un nuevo régimen con DELSTRIGO, se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto (DRIVE-SHIFT), en adultos infectados por VIH-1 con supresión virológica. Los pacientes debían haber tenido supresión virológica (ARN de VIH-1 <50 copias/mL) en su régimen inicial durante al menos 6 meses antes del ingreso al estudio, sin antecedentes de fracaso virológico. Los pacientes fueron aleatorizados a cambiar ya sea a DELSTRIGO al inicio [n=447, Grupo de Cambio Inmediato, (ISG, por las siglas en inglés para Immediate Switch Group)], o continuar con su régimen inicial hasta la Semana 24, punto en el cual cambiaron a DELSTRIGO [n=223, Grupo de Cambio Retrasado (DSG, por las siglas en inglés para Delayed Switch Group)]. Al inicio, la mediana de la edad de los pacientes era de 43 años, 16% eran mujeres, y 24% eran no-blancos.

En el estudio DRIVE-SHIFT, se demostró que un cambio inmediato a DELSTRIGO fue no-inferior a la Semana 48 en comparación con la continuación con el régimen inicial a la Semana 24, según lo evaluado por la proporción de paciente con ARN de VIH-1 <50 copias/mL. Se observaron resultados consistentes en la comparación de cada grupo de tratamiento a la Semana 24. Los resultados por grupo de tratamiento se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3: Desenlaces Viroológicos en DRIVE-SHIFT en Pacientes infectados con VIH-1 con Supresión Viroológica que Cambiaron a DELSTRIGO**

Desenlace	DELSTRIGO ISG Una Vez al Día Semana 48 N=447	Régimen Basal DSG Semana 24 N=223
ARN de VIH-1 <50 copias/mL	91%	95%
ISG-DSG, Diferencia (IC del 95%)*	3.8% (-7.9%, 0.3%)*	
ARN de VIH-1 ≥ 50 copias/mL†	2%	2%
<b>Sin Información Viroológica Dentro de la Ventana de Tiempo</b>	8%	4%
Descontinuación del estudio debido a EA o Muerte‡	3%	0
Descontinuación del estudio por Otras Razones§	4%	4%
En el estudio pero con información faltante en la ventana	0	0
<b>Proporción (%) de Pacientes con ARN de VIH-1 &lt;50 copias/mL por Categoría Basal y Demográfica</b>		
<b>Sexo</b>		
Masculino	91% (N = 372)	94% (N = 194)
Femenino	91% (N = 75)	100% (N = 29)
<b>Raza</b>		
Blanca	90% (N = 344)	95% (N = 168)
No-blanca	93% (N = 103)	93% (N = 55)
<b>Origen étnico</b>		
Hispano o Latino	88% (N = 99)	91% (N = 45)
No-Hispano o Latino	91% (N = 341)	95% (N = 175)
<b>Cuenta de células CD4+ T (células/mm³)</b>		
<200 células/mm³	85% (N = 13)	75% (N = 4)
≥200 células/mm³	91% (N = 426)	95% (N = 216)
* El IC del 95% para la diferencia de tratamiento se calculó utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato.		
† Incluye pacientes que descontinuaron el fármaco de estudio o el estudio antes de la Semana 48 para ISG o antes de la Semana 24 para DSG por falta o pérdida de eficacia y pacientes con ARN de VIH-1 ≥50 copias/mL en la Ventana de la Semana 48 para ISG y en la ventana de la Semana 24 para DSG.		
‡ Incluye pacientes que descontinuaron debido a evento adverso (EA) o muerte si esto resultó en falta de información virológica bajo tratamiento durante la ventana especificada.		
§ Otras Razones incluyen: perdido de seguimiento, falta de cumplimiento con el fármaco en estudio, decisión del médico, desviación del protocolo, abandono por el sujeto.		
Régimen Inicial = Inhibidor de Proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat (específicamente atazanavir, darunavir, o lopinavir), o elvitegravir potenciado con cobicistat, o INNTR (específicamente efavirenz, nevirapina, o rilpivirina), cada uno administrado con dos INTRs.		

## VI. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquier excipiente listado en la sección III Forma Farmacéutica y Formulación.

DELSTRIGO no debe co-administrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de DELSTRIGO (Ver *PRECAUCIONES*)

GENERALES, y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- rifampicina, rifapentina
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- mitotano
- enzalutamida
- lumacaftor

#### VII. Precauciones Generales

Aunque se ha demostrado que una supresión viral eficaz con tratamiento antirretroviral reduce considerablemente el riesgo de transmisión sexual del VIH-1, no se puede descartar un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para evitar la transmisión de acuerdo con las directrices nacionales.

##### Sustituciones de INNTR y el uso de doravirina

Doravirina no ha sido evaluada en pacientes con falla virológica previa a cualquier otro tratamiento antirretroviral. Las mutaciones asociadas a los INNTR detectadas en el cribado del estudio fueron criterio de exclusión en los estudios Fase III y IIb. No se ha establecido un punto de corte para la reducción de la sensibilidad, que esté asociado con una reducción en la eficacia clínica (ver FARMACOCINÉTICA y FARMACODINAMIA). No hay suficiente evidencia clínica para confirmar el uso de doravirina en pacientes infectados con el VIH-1 con evidencia de resistencia a la clase INNTR.

##### Exacerbación Aguda grave de Hepatitis B en Pacientes Co-infectados con VIH-1 y VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben analizarse para detectar la presencia de VHB antes de iniciar tratamiento antirretroviral. DELSTRIGO no está aprobada para el tratamiento de la infección crónica por VHB, y no se han establecido la seguridad y eficacia de DELSTRIGO en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB y que han suspendido la administración de lamivudina o tenofovir DF, dos de los componentes de DELSTRIGO. Es necesario supervisar de cerca a los pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con DELSTRIGO. Si es apropiado, puede justificarse el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

##### Nueva Aparición o Deterioro de la Insuficiencia Renal

Se ha informado deterioro renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), con el uso de tenofovir DF, un componente de DELSTRIGO.

Debe evitarse DELSTRIGO con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de o múltiples medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (*ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas de o múltiples AINEs en pacientes infectados por VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los AINEs, si es necesario, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o que empeora, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal, y deben motivar una evaluación de la función renal en pacientes en riesgo.

Se recomienda que se evalúe la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea clínicamente apropiado durante el tratamiento con DELSTRIGO. En pacientes en riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que experimentaron previamente eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se recomienda evaluar la depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosa en orina y proteinuria antes de iniciar el tratamiento con DELSTRIGO y periódicamente durante el tratamiento con DELSTRIGO.

Los componentes de lamivudina y tenofovir DF de DELSTRIGO se excretan principalmente por el riñón. DELSTRIGO debe suspenderse si la depuración estimada de creatinina disminuye por debajo de 50 mL por minuto, ya que el ajuste del intervalo de dosis requerido para lamivudina y tenofovir DF no se puede lograr con la tableta de combinación de dosis fija (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, y DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

#### **Interacciones Farmacológicas**

Se debe tener precaución al prescribir DELSTRIGO con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina (*ver CONTRAINDICACIONES, e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*)

#### **Pérdida Ósea y Defectos de Mineralización**

##### Densidad Mineral Ósea

En estudios clínicos en adultos infectados con VIH-1, tenofovir DF (un componente de DELSTRIGO) se asoció con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (BMD, por las siglas en inglés para *bone mineral density*) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con relación a los comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y niveles de vitamina D 1,25 también fueron más altos en los pacientes que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Las anomalías óseas (que rara vez contribuyen a fracturas) se pueden asociar a tubulopatía renal proximal.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir DF en la BMD y los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura. La evaluación de la BMD debe considerarse para los pacientes adultos infectados con VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Aunque no se estudió el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D, tal suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si hay sospecha de anormalidades óseas, es necesario realizar la consulta adecuada.

#### Defectos de Mineralización

Se han informado casos de osteomalacia asociados con tubulopatía renal proximal, que se manifiestan como dolor en los huesos o dolor en las extremidades, y que pueden contribuir a fracturas, en asociación con el uso de tenofovir DF. También se han reportado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. La hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal se deben considerar en pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

#### **Administración conjunta con Otros Productos**

DELSTRIGO es una combinación de dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir DF. No administre conjuntamente DELSTRIGO con otros medicamentos que contengan lamivudina, o con medicamentos que contengan tenofovir DF o tenofovir alafenamida, o con adefovir dipivoxil. DELSTRIGO no debe administrarse con PIFELTRO a menos que sea necesario para ajustar la dosis (p. ej., con rifabutina) (*ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*).

#### **Síndrome de Reconstitución Inmune**

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con tratamiento antirretroviral combinado. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han reportado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### **Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria**

Los pacientes deben ser informados sobre los efectos de fatiga, mareo y somnolencia que fueron reportados durante el tratamiento con DELSTRIGO (*ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS*). Esto debe considerarse cuando se evalúa la habilidad de un paciente para conducir u operar maquinaria.

#### **Lactosa**

DELSTRIGO contiene lactosa monohidratada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento.

### **VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia**

#### **Embarazo**

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de doravirina en mujeres embarazadas. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (más de 3,000 embarazos desde el primer trimestre) que indican que tomar el componente activo individual lamivudina en combinación con otros

antirretrovirales no produce malformaciones. Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1,000 embarazos) que indican que tenofovir DF no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales con doravirina no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Los estudios realizados en animales con tenofovir DF no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Los estudios en animales con lamivudina mostraron un aumento de las muertes embrionarias precoces en conejos, pero no en ratas (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). Se ha demostrado la transferencia placentaria de lamivudina en seres humanos. Lamivudina puede inhibir la replicación del ADN celular (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). Se desconoce la trascendencia clínica de este hallazgo.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de DELSTRIGO durante el embarazo.

#### **Lactancia**

Se desconoce si doravirina se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que doravirina se excreta en la leche (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Se ha encontrado lamivudina en recién nacidos/lactantes de mujeres tratadas. Según se desprende de la información procedente de más de 200 parejas de madre/hijo tratadas contra el VIH, las concentraciones séricas de lamivudina en los lactantes de madres tratadas contra el VIH son muy bajas (< 4 % de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen de forma progresiva hasta niveles indetectables cuando los lactantes alcanzan las 24 semanas de edad. No se dispone de datos sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses.

Tenofovir se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de tenofovir en recién nacidos/lactantes.

Debido a la posibilidad de transmisión del VIH-1 y a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe indicar a las madres que no den el pecho si están tomando DELSTRIGO.

**IX. Reacciones Secundarias y Adversas**

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia que se consideraron posibles o probables relacionadas con doravirina fueron náuseas (6%) y cefalea (5%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con relación supuesta (o al menos posible) con el tratamiento se enumeran a continuación por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 4: Tabla de reacciones adversas asociadas con doravirina/lamivudina/tenofovir DF**

Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes	neutropenia*, anemia*, trombocitopenia*
Muy raras	aplasia eritrocitaria pura*
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	erupción pustular
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Poco frecuentes	hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocaliemia*
Raras	acidosis láctica*
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio, pesadilla, depresión <sup>1</sup>
Poco frecuentes	ansiedad <sup>2</sup> , irritabilidad, agresión, alucinación, trastorno de adaptación, estado confusional, alteración del humor, sonambulismo, ideación suicida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	cefalea, mareo, somnolencia
Poco frecuentes	alteración de la atención, deterioro de la memoria, hipertonía, parestesia, sueño deficiente
Muy raras	neuropatía periférica (o parestesia)*
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	tos*, síntomas nasales*
Poco frecuentes	disnea, hipertrofia de amígdalas
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	náuseas, diarrea, dolor abdominal <sup>3</sup> , vómitos
Poco frecuentes	estreñimiento, flatulencia, molestia abdominal <sup>4</sup> ,



## Información para Prescribir Amplia

**DELSTRIGO®**

[Doravirina/ lamivudina / tenofovir disoproxil fumarato]

Frecuencia	Reacciones adversas
	distensión abdominal, dispepsia, heces blandas <sup>5</sup> , trastorno de la motilidad gastrointestinal <sup>6</sup> , tenesmo rectal, pancreatitis*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Raras	esteatosis hepática*, hepatitis*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	alopecia*, erupción <sup>7</sup>
Poco frecuentes	prurito, dermatitis alérgica, rosácea
Raras	angioedema*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	trastornos musculares*
Poco frecuentes	dolor musculoesquelético, mialgia, artralgia, rabdomiólisis* <sup>†</sup> , debilidad muscular* <sup>†</sup>
Raras	osteomalacia (se manifiesta como dolor óseo y rara vez contribuye a fracturas)*, miopatía*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	lesión renal aguda, trastorno renal, cálculo urinario, nefrolitiasis, creatinina elevada*, tubulopatía renal proximal (incluido el síndrome de Fanconi)*
Raras	lesión renal aguda*, trastorno renal*, necrosis tubular aguda*, nefritis (incluida nefritis intersticial aguda)*, diabetes insípida nefrogénica*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	fatiga, fiebre*
Poco frecuentes	astenia, dolor torácico, malestar general, escalofríos, dolor, sed
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, lipasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, amilasa elevada, hemoglobina disminuida, creatinfosfoquinasa en sangre elevada
<p>*Esta reacción adversa no se identificó a partir de los estudios clínicos de fase 3 de doravirina, sino a partir de la Ficha Técnica de 3TC y/o TDF. Se utilizó la categoría de frecuencia más alta notificada en la Ficha Técnica de 3TC o TDF.</p> <p><sup>†</sup>Esta reacción adversa se puede producir como consecuencia de tubulopatía renal proximal. En ausencia de esta enfermedad, no se considera causalmente asociado con tenofovir DF.</p> <p><sup>1</sup>depresión incluye: depresión, estado de ánimo deprimido, depresión mayor y trastorno depresivo persistente</p> <p><sup>2</sup>ansiedad incluye: ansiedad y trastorno de ansiedad generalizada</p> <p><sup>3</sup>dolor abdominal incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen</p> <p><sup>4</sup>molestia abdominal incluye: molestia abdominal y malestar epigástrico</p> <p><sup>5</sup>heces blandas incluye: heces blandas y heces anormales</p> <p><sup>6</sup>trastorno de la motilidad gastrointestinal incluye: trastorno de la motilidad gastrointestinal y movimientos intestinales frecuentes</p> <p><sup>7</sup>erupción incluye: erupción, erupción macular, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción papular y urticaria</p>	

Eventos Adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, el análisis de pacientes con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 se presenta en la Tabla 5. Una menor proporción estadísticamente significativamente de los pacientes tratados con DELSTRIGO en comparación con pacientes tratados con EFV/FTC/TDF reportaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías predeterminadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y sentidos alterados. A la Semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue 26% (96/364) en el grupo DELSTRIGO y 59% (213/364) en el grupo EFV/FTC/TDF.

**Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Pacientes con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)**

	DELSTRIGO Una vez al día N = 364	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 364	Diferencia de tratamientos (DELSTRIGO) Estimación (CI del 95%)*	Valor de p bilateral
Pacientes con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps <sup>†</sup>
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps <sup>†</sup>

\*Los IC (Intervalos de Confianza) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.  
<sup>†</sup>No Pre-especificado para las pruebas estadísticas.

Descontinuación debida a eventos adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios en población *naive* (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción más baja estadísticamente significativamente de pacientes que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado con EFV (6.1%) [Diferencia entre tratamientos -3.4%, valor de p 0.012].

Estudios Clínicos en Adultos con Supresión Viroológica

La seguridad de DELSTRIGO en adultos con supresión virológica se basó en información de la Semana 48 de 670 pacientes en el estudio DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un estudio aleatorizado, internacional, multicéntrico, abierto, en el cual pacientes con supresión virológica fueron cambiados desde un régimen inicial que contenía dos INTRs en combinación con un Inhibidor de la Proteasa potenciados por ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado por cobicistat, o un INNTR, a un nuevo régimen con DELSTRIGO. De manera general, el perfil de seguridad en pacientes adultos con supresión virológica fue similar al de pacientes sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

**Experiencia Posterior a la Comercialización**

No hay información disponible posterior a la comercialización de doravirina. Consulte la Información para Prescribir Amplia de lamivudina y tenofovir DF para obtener información posterior a la comercialización de estos productos.

## X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

### Estudios de Interacciones Farmacológicas

DELSTRIGO es un esquema completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, DELSTRIGO no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para VIH-1. No se proporciona información sobre interacciones medicamentosas potenciales con otros medicamentos antirretrovirales.

Los estudios de interacciones farmacológicas descritos se realizaron con doravirina, lamivudina y/o tenofovir DF como entidades únicas; no se han realizado estudios de interacciones farmacológicas usando la combinación de doravirina, lamivudina y tenofovir DF. No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre doravirina, lamivudina y tenofovir DF.

#### Doravirina

La doravirina se metaboliza principalmente por el CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de doravirina y fármacos que inducen al CYP3A puede resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina. La co-administración de doravirina y fármacos que inhiben al CYP3A puede dar lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina tenga un efecto clínicamente relevante en la exposición de medicamentos metabolizados por las enzimas CYP. Se realizaron estudios de interacciones farmacológicas con doravirina y otros fármacos que pueden co-administrarse o utilizarse comúnmente como testigos (pruebas) para interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la co-administración de otros fármacos en los valores de la  $C_{máx}$ , AUC y  $C_{24}$  de doravirina se resumen en la Tabla 6. Los efectos de la co-administración de doravirina en la  $C_{máx}$  y los valores del AUC de otros fármacos se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 6: Interacciones Farmacológicas: Cambios en los Valores de los Parámetros Farmacocinéticos de Doravirina en Presencia del Fármaco Co-administrado**

Fármaco Co-administrado	Esquema de Medicamento Co-administrado	Esquema de Doravirina	N	Relación de Medias Geométricas (CI del 90%) de la Farmacocinética de Doravirina con/sin Fármaco Co-administrado (Sin Efecto = 1.00)		
				AUC*	$C_{máx}$	$C_{24}$
<b>Agentes Antifúngicos Azólicos</b>						
ketoconazol	400 mg QD	100 mg SD	10	3.06 (2.85, 3.29)	1.25 (1.05, 1.49)	2.75 (2.54, 2.98)
<b>Antimicobacterianos</b>						
rifampicina	600 mg SD	100 mg SD	11	0.91 (0.78, 1.06)	1.40 (1.21, 1.63)	0.90 (0.80, 1.01)
	600 mg QD	100 mg SD	10	0.12 (0.10, 0.15)	0.43 (0.35, 0.52)	0.03 (0.02, 0.04)
rifabutina	300 mg QD	100 mg SD	12	0.50 (0.45, 0.55)	0.99 (0.85, 1.15)	0.32 (0.28, 0.35)

Agentes Antivirales para VIH						
tenofovir DF	300 mg QD	100 mg SD	7	0.95 (0.80, 1.12)	0.80 (0.64, 1.01)	0.94 (0.78, 1.12)
lamivudina + tenofovir DF	300 mg de lamivudina SD + 300 mg de tenofovir DF SD	100 mg SD	15	0.96 (0.87, 1.06)	0.97 (0.88, 1.07)	0.94 (0.83, 1.06)
Agentes Antivirales para Hepatitis C						
elbasvir + grazoprevir	50 mg de elbasvir QD + 200 mg de grazoprevir QD	100 mg QD	12	1.56 (1.45, 1.68)	1.41 (1.25, 1.58)	1.61 (1.45, 1.79)
ledipasvir + sofosbuvir	90 mg de ledipasvir SD + 400 mg de sofosbuvir SD	100 mg SD	14	1.15 (1.07, 1.24)	1.11 (0.97, 1.27)	1.24 (1.13, 1.36)
Agentes Reductores de Ácido						
antiácido (suspensión oral de hidróxido de aluminio y magnesio)	20 mL SD	100 mg SD	14	1.01 (0.92, 1.11)	0.86 (0.74, 1.01)	1.03 (0.94, 1.12)
pantoprazol	40 mg QD	100 mg SD	13	0.83 (0.76, 0.91)	0.88 (0.76, 1.01)	0.84 (0.77, 0.92)
Analgésicos Opioides						
metadona	20-200 mg QD dosis individualizada	100 mg QD	14	0.74 (0.61, 0.90)	0.76 (0.63, 0.91)	0.80 (0.63, 1.03)
CI = intervalo de confianza; SD = dosis única; QD = una vez al día						
*AUC <sub>0-∞</sub> para dosis única, AUC <sub>0-24</sub> para una vez al día						

**Tabla 7: Interacciones farmacológicas: Cambios en los Valores de los Parámetros Farmacocinéticos para Fármacos Co-administrados en Presencia de Doravirina**

Fármaco Co-administrado	Esquema de Medicamento Co-administrado	Esquema de Doravirina	N	Relación de Medias Geométricas [CI del 90%] de la Farmacocinética del Fármaco con/sin Doravirina Co-administrada (Sin Efecto = 1.00)		
				AUC*	C <sub>máx</sub>	C <sub>24</sub>
Substrato de CYP3A						
midazolam	2 mg SD	120 mg QD	7	0.82 (0.70, 0.97)	1.02 (0.81, 1.28)	-
Agentes antivirales para VIH						
lamivudina	300 mg de lamivudina SD + 300 mg de tenofovir DF SD	100 mg SD	15	0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)	-
tenofovir DF	300 mg de lamivudina SD + 300 mg de tenofovir DF SD	100 mg SD	15	1.11 (0.97, 1.28)	1.17 (0.96, 1.42)	-
Agentes Antivirales para HCV						
elbasvir	50 mg de elbasvir QD + 200 mg de grazoprevir QD	100 mg QD	12	0.96 (0.90, 1.02)	0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.89, 1.04)
grazoprevir	50 mg de elbasvir QD + 200 mg de grazoprevir QD	100 mg QD	12	1.07 (0.94, 1.23)	1.22 (1.01, 1.47)	0.90 (0.83, 0.96)

## Información para Prescribir Amplia

**DELSTRIGO®**

[Doravirina/ lamivudina / tenofovir disoproxil fumarato]

Fármaco Co-administrado	Esquema de Medicamento Co-administrado	Esquema de Doravirina	N	Relación de Medias Geométricas [CI del 90%] de la Farmacocinética del Fármaco con/sin Doravirina Co-administrada (Sin Efecto = 1.00)		
				AUC*	C <sub>máx</sub>	C <sub>24</sub>
ledipasvir	90 mg de ledipasvir SD + 400 mg de sofosbuvir SD	100 mg SD	14	0.92 (0.80, 1.06)	0.91 (0.80, 1.02)	--
sofosbuvir	90 mg de ledipasvir SD + 400 mg de sofosbuvir SD	100 mg SD	14	1.04 (0.91, 1.18)	0.89 (0.79, 1.00)	--
GS-331007	90 mg de ledipasvir SD + 400 mg de sofosbuvir SD	100 mg SD	14	1.03 (0.98, 1.09)	1.03 (0.97, 1.09)	--
<b>Anticonceptivos Orales</b>						
etinil estradiol	0.03 mg de etinil estradiol + 0.15 mg de levonorgestrel SD	100 mg QD	19	0.98 (0.94, 1.03)	0.83 (0.80, 0.87)	--
levonorgestrel	0.03 mg de etinil estradiol + 0.15 mg de levonorgestrel SD	100 mg QD	19	1.21 (1.14, 1.28)	0.96 (0.88, 1.05)	--
<b>Estatinas</b>						
atorvastatina	20 mg SD	100 mg QD	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.67 (0.52, 0.85)	-
<b>Antidiabéticos</b>						
metformina	1000 mg SD	100 mg QD	14	0.94 (0.88, 1.00)	0.94 (0.86, 1.03)	-
<b>Analgésicos Opioides</b>						
metadona (R-metadona)	20-200 mg QD dosis individualizada	100 mg QD	14	0.95 (0.90, 1.01)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)
metadona (S-metadona)	20-200 mg QD dosis individualizada	100 mg QD	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.97 (0.91, 1.04)	0.97 (0.86, 1.10)
CI = intervalo de confianza; SD = dosis única; QD = una vez al día.						
*AUC <sub>0-∞</sub> para dosis única, AUC <sub>0-24</sub> para una vez al día						

### Lamivudina

Dado que lamivudina se elimina de forma principal por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*), la administración de doravirina/lamivudina/tenofovir DF junto con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de lamivudina.

### Tenofovir DF

Dado que tenofovir se elimina de forma principal por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*), la administración de doravirina/lamivudina/tenofovir DF junto con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa a través de OAT1, OAT3 o MRP4 puede aumentar las concentraciones séricas de tenofovir.

Debido al componente tenofovir DF de la combinación doravirina/lamivudina/tenofovir DF, se debe evitar el uso simultáneo de este medicamento con medicamentos nefrotóxicos o que se hayan tomado de manera reciente. Algunos ejemplos son, entre otros, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y AINEs en dosis altas o múltiples (ver *PRECAUCIONES GENERALES*)

DELSTRIGO es un esquema completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, DELSTRIGO no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. No se proporciona información sobre posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

**Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas**

La doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de DELSTRIGO y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina [ver *CONTRAINDICACIONES*, y *PRECAUCIONES GENERALES*]. La co-administración de DELSTRIGO y fármacos que son inhibidores del CYP3A puede dar como resultado el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP.

La Tabla 8 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con DELSTRIGO, pero no es exhaustiva. Para posibles interacciones farmacológicas adicionales con lamivudina o tenofovir DF ver más arriba en *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO* y *PRECAUCIONES GENERALES*

**Tabla 8: Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Interacciones Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Modificaciones en la Dosis o en el Esquema con Base en los Estudios de Interacción Farmacológica o Interacción Prevista**

Clase de Fármaco Concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario clínico
<b>Antimicobacterianos</b>		
rifabutina*	↓ doravirina  ↔ rifabutina	El uso concomitante de DELSTRIGO con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A).  Si DELSTRIGO se co-administra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO [ver <i>DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN</i> ].
<b>Agentes antifúngicos azólicos</b>		
fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina  ↔ agentes antifúngicos azólicos	El uso concomitante de DELSTRIGO con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de DELSTRIGO (inhibición de las enzimas CYP3A).  No se requiere ajuste de la dosis de doravirina cuando DELSTRIGO se co-administra con agentes antifúngicos azólicos.
<b>Agentes Antivirales para Hepatitis C</b>		
ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben DELSTRIGO de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir DF.
<b>Otros Agentes</b>		
sorbitol	↓ lamivudina	La co-administración de dosis únicas de lamivudina con sorbitol resultó en una reducción en la exposición a lamivudina que fue dosis-dependiente de sorbitol. Cuando sea posible, se debe evitar el uso crónico de medicamentos que contengan sorbitol con medicamentos que contengan lamivudina.

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio

\*La interacción entre doravirina y el fármaco se evaluó en un estudio clínico.

Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas.

### Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con DELSTRIGO

Se evaluaron las interacciones medicamentosas con doravirina y los siguientes fármacos en estudios clínicos y no se requiere ajuste de dosis para ninguno de estos: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam o elbasvir/grazoprevir.

No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se co-administra DELSTRIGO con buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Con base en los resultados de experimentos *in vitro* y las vías de eliminación conocidas de tenofovir, el potencial de interacciones mediadas por CYP que involucra a tenofovir DF con otros medicamentos es bajo.

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, sofosbuvir o tacrolimus en estudios realizados en sujetos sanos.

Lamivudina no se metaboliza significativamente por las enzimas CYP ni inhibe o induce este sistema enzimático; por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de estas vías.

## XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

### Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 9 se presentan los porcentajes de pacientes con anomalías de Laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un Grado de empeoramiento desde el nivel basal) que fueron tratados con PIFELTRO o DRV+r en DRIVE-FORWARD; o con DELSTRIGO o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

**Tabla 9: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)**

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
		PIFELTRO +2 INTRs Una vez al día N = 383	DRV+r +2 INTRs Una vez al día N = 383	DELSTRIGO Una vez al día N = 364	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 364
<b>Química Sanguínea</b>					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	< 1%	2%	0%

Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	<1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
ULN = límite superior del rango normal. Nota: INTRs = FTC/TDF o ABC/3TC.					

#### Cambio en los Lípidos desde el Nivel Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 10 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Los cambios desde valor basal a la Semana 96 fueron similares a los observados a la Semana 48.

Para el colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el nivel basal a la Semana 48 (PIFELTRO - DRV+r y DELSTRIGO - EFV/FTC/TDF) favorecieron a los grupos de tratamiento de doravirina. Se pre-especificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina para ambos parámetros.

**Tabla 10: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)**

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO +2 INTRs Una vez al día N = 320	DRV+r +2 INTRs Una vez al día N = 311	DELSTRIGO Una vez al día N = 320	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol Total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
Los pacientes con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO n = 12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los pacientes que iniciaron un agente reductor de				



lípidos después del inicio que tuvieron su último valor en ayunas ya bajo tratamiento (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO = 3 and EFV/ FTC/TDF n=8).

\* Los valores de p para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.

Nota: INTRs = FTC/TDF o ABC/3TC.

### Cambio en Lípidos desde el Nivel Basal

Cambios desde el nivel basal a la Semana 24 en colesterol LDL, colesterol no-HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL se muestran en la Tabla 10. Se demostró que el cambio inmediato al régimen con DELSTRIGO al Día 1 del Estudio fue superior en comparación con continuar con un régimen de Inhibidor de Proteasa potenciado con ritonavir, evaluado por los cambios promedio desde el nivel basal en C-LDL en ayuno y Colesterol no-HDL en ayuno a la Semana 24 en cada grupo de tratamiento. No se ha demostrado el beneficio clínico de estos hallazgos.

**Tabla 11: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Pacientes Adultos en Ayuno, con Supresión Viroológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)**

Término Preferido para Parámetro de Laboratorio	DELSTRIGO (Semana 0-24) Una Vez al Día N=244		Inhibidor de Proteasa +ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Cálculo de las Diferencias
	Basal	Cambio	Basal	Cambio	
Colesterol LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL- (mg/dL)	50.0	-1.3	48.5	1.9	-

Pacientes en tratamiento con agentes hipolipemiantes a nivel basal fueron excluidos de estos análisis (DELSTRIGO n=26 y PI+ritonavir n=13).

Los pacientes que iniciaron un agente hipolipemiante posterior al nivel basal tuvieron su último valor en ayuno durante tratamiento mantenido (antes de iniciar el agente) (DELSTRIGO n=4 y PI+ritonavir n=2).

\*Valor de p para la prueba de hipótesis pre-especificada para las diferencias por tratamiento fue <0.0001.

†Sin pre-especificación para la prueba de hipótesis.

No se han identificado interferencias con pruebas de laboratorio.

## **XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad**

### Toxicidad para la reproducción

#### *Doravirina*

Se han realizado estudios de reproducción con doravirina administrada por vía oral en ratas y conejos con exposiciones aproximadas de 9 veces (ratas) y 8 veces (conejos) la exposición en humanos a la dosis humana recomendada (DHR), sin efectos en el desarrollo embriofetal (ratas y conejos) o pre/posnatal (ratas). Los estudios realizados en ratas y conejas embarazadas demostraron que doravirina se transfiere al feto a través de la placenta, con concentraciones plasmáticas fetales de hasta el 40 % (conejos) y el 52 % (ratas) de las concentraciones maternas observadas el día 20 de gestación.

Doravirina se excretó en la leche de ratas lactantes tras su administración oral, con concentraciones en la leche aproximadamente 1.5 veces mayores que las concentraciones plasmáticas de la madre.

#### *Lamivudina*

Lamivudina no fue teratogénica en estudios realizados con animales, pero hubo indicios de un aumento de las muertes embrionarias prematuras en conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. No se observó un efecto similar en ratas ni siquiera con una exposición sistémica muy alta.

#### *Tenofovir DF*

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron efectos sobre el apareamiento, la fertilidad, el embarazo ni los parámetros fetales. Sin embargo, tenofovir DF redujo el índice de viabilidad y el peso de las crías en un estudio de toxicidad peri-postnatal con dosis tóxicas para la madre.

### Carcinogénesis

#### *Doravirina*

Los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de doravirina en ratones y ratas no mostraron evidencias de potencial carcinogénico con exposiciones estimadas de hasta 6 veces (ratones) y 7 veces (ratas) las exposiciones humanas a la DHR.

#### *Lamivudina*

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de lamivudina en ratones y ratas no mostraron indicios de potencial carcinogénico con exposiciones de hasta 12 veces (ratones) y 57 veces (ratas) la exposición humana con la DHR.

#### *Tenofovir DF*

Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones solo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales con dosis extremadamente altas en ratones. Es improbable que estos tumores sean relevantes para los humanos.

### Mutagénesis

#### *Doravirina*

Doravirina no fue genotóxica en una batería de pruebas *in vitro* o *in vivo*.

#### *Lamivudina*

Lamivudina fue mutagénica en una prueba de linfoma de ratón L5178Y y clastogénica en un análisis citogenético con linfocitos humanos cultivados. Lamivudina no fue mutagénica en una prueba de mutagenicidad microbiana, en una prueba de transformación celular *in vitro*, en una prueba de micronúcleos en ratas, en un análisis citogenético en médula ósea de rata y en un análisis de síntesis de ADN no programada en hígado de rata.

#### *Tenofovir DF*

Tenofovir DF fue mutagénico en la prueba de linfoma de ratón *in vitro* y negativo en la prueba de mutagenicidad microbiana *in vitro* (prueba de Ames). En una prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*, tenofovir DF fue negativo cuando se administró a ratones macho.

### Deterioro de la fertilidad

#### *Doravirina*

No se observaron efectos sobre la fertilidad, el rendimiento del apareamiento ni el desarrollo embrionario inicial cuando se administró doravirina a ratas hasta 7 veces la exposición en seres humanos a la DHR.

#### *Lamivudina*

Lamivudina no afectó a la fertilidad masculina o femenina en ratas.

#### *Tenofovir DF*

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron efectos sobre el apareamiento, la fertilidad, el embarazo ni los parámetros fetales.

### Toxicidad por dosis repetidas

#### *Doravirina*

La administración de doravirina en estudios de toxicidad en animales no se asoció a toxicidad.

#### *Lamivudina*

La administración de lamivudina en estudios de toxicidad en animales a dosis altas no se asoció a toxicidad orgánica importante. En los niveles de dosificación más altos, se observaron efectos poco importantes en los indicadores de la función hepática y renal junto con reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos clínicamente relevantes observados fueron una reducción en el recuento de glóbulos rojos y neutropenia

#### *Tenofovir DF*

Los resultados de los estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición iguales o superiores a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico incluyeron cambios renales y óseos y una disminución de la concentración sérica de fosfato. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes ocurrió a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición en pacientes pediátricos o adultos; la toxicidad ósea se produjo en monos infectados jóvenes a exposiciones muy altas después de la administración subcutánea ( $\geq 40$  veces la exposición en pacientes). Los hallazgos en los estudios con ratas y monos indicaron que hubo una disminución relacionada con la sustancia en la absorción intestinal de fosfato con una posible reducción secundaria en la DMO.

### **XIII. Dosis y Vía de Administración**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

#### **Dosis y Administración**

La dosis recomendada de DELSTRIGO es de una tableta tomada oralmente una vez día con o sin alimentos.

#### *Ajuste de dosis*

Si DELSTRIGO se co-administra con rifabutina, se debe tomar, adicionalmente, una tableta de PIFELTRO de 100 mg al día, aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO (ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*).

La co-administración de doravirina con otros inductores moderados del CYP3A no ha sido evaluada. Si no se puede evitar la administración junto con otros inductores moderados de CYP3A (p. ej., dabrafenib, lesinurad, bosentán, tiordazina, nafcilina, modafinilo, telotristat de etilo), se debe tomar, adicionalmente, una tableta de PIFELTRO de 100 mg al día, aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO (ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*).

#### *Dosis olvidada*

Si el paciente olvida tomar una dosis de DELSTRIGO dentro de las primeras 12 horas, usualmente se puede tomar la dosis de DELSTRIGO en cuanto sea posible y se debe retomar el horario normal de dosificación. Si el paciente olvida una dosis de DELSTRIGO por más de 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y se debe tomar la siguiente dosis en el horario regular de dosificación. El paciente no debe tomar 2 dosis al mismo tiempo.

#### **Poblaciones especiales**

##### *Poblaciones de edad avanzada*

Existe información limitada sobre el uso de doravirina, lamivudina, y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos más jóvenes (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*). Se recomienda tener atención especial en este grupo etario debido a los cambios asociados a la edad, tal como la disminución de la función renal.

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis de DELSTRIGO en pacientes con depuración de creatinina estimada (CrCl estimada) de  $\geq 50$  mL/min. DELSTRIGO debe ser discontinuado si la CrCl estimada disminuye a menos de 50 ml por minuto (ver *PRECAUCIONES GENERALES*). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa requieren ajustes en el rango de dosis para lamivudina y tenofovir DF que no pueden ser alcanzados con estas tabletas de combinación de dosis fijas (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis de DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), o moderada (Child-Pugh clase B). Doravirina no se ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Se desconoce si la exposición a doravirina pueda incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, se debe tomar precauciones cuando DELSTRIGO se administra en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*).

#### *Población pediátrica*

La eficacia y la seguridad de DELSTRIGO no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

## **XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental**

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis con DELSTRIGO. En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de apoyo estándar que sea necesario.

Doravirina: No existe información sobre posibles síntomas agudos y signos de sobredosis con doravirina. Se desconoce un tratamiento específico para la sobredosis con doravirina.

Lamivudina: Debido a que se eliminó una cantidad insignificante de lamivudina a través de hemodiálisis (4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automática, se desconoce si la hemodiálisis continua proporcionaría un beneficio clínico en un evento de sobredosis de lamivudina.

Tenofovir DF: Tenofovir DF se elimina de manera eficiente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de 300 mg de tenofovir DF, una sesión de hemodiálisis de 4 horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

## **XV. Presentación**

Caja de cartón con un frasco con 30 tabletas e instructivo anexo.

## **XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento**

Consérvese a no más de 30°C.

Consérvese el frasco bien cerrado.

**XVII. Leyendas de Protección**

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para Profesionales de la Salud.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo ni lactancia.

Este producto contiene lactosa.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [dpocmx@merck.com](mailto:dpocmx@merck.com)

**XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio**

Schering-Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301 Col. Xaltocan C.P. 16090, Xochimilco, Ciudad de México, México

**XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría**

Reg. No.

Número de Tracer: MK1439-MEX-2019-019449