

Información para Prescribir Amplia

I. Denominación distintiva

DELSTRIGO®

II. Denominación genérica

Doravirina, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica:

Tableta

Formulación:

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 anhidro coloidal, 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 y adolescentes a partir de 12 años, con un peso de al menos 35 kg infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a la clase de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTs), lamivudina, o tenofovir (ver *Precauciones Generales* y *Farmacocinética y Farmacodinamia*).

Información para Prescribir Amplia

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Clase Terapéutica

Doravirina es un medicamento antirretroviral de la clase de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTRs o NNRTI, por las siglas en inglés para *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1 o HIV-1, por las siglas en inglés para *human immunodeficiency virus type 1*).

Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) son medicamentos antirretrovirales de la clase de los inhibidores nucleósidos análogos de la transcriptasa reversa (INTR o NRTI, por las siglas en inglés para *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor*) del VIH-1.

Farmacocinética

La administración de dosis únicas de una tableta de DELSTRIGO a sujetos 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: Se estudió la farmacocinética de doravirina en sujetos sanos y en sujetos infectados con VIH-1. La farmacocinética de doravirina es similar en sujetos sanos y en sujetos infectados con VIH-1. El estado de equilibrio generalmente se alcanza en el día 2 de la dosificación una vez al día, con proporciones de acumulación de 1.2 a 1.4 para el AUC₀₋₂₄ (por las siglas en inglés para *Area Under the Curve*, Área bajo la Curva), concentración máxima, (C_{máx}) y concentración a las 24 horas después de la dosis (C₂₄). A continuación se proporciona la farmacocinética en estado de equilibrio de doravirina después de la administración de 100 mg una vez al día en sujetos infectados con VIH-1, con base en un análisis farmacocinético poblacional.

Parámetro GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μM hr	C _{máx} μM	C ₂₄ nM
Doravirina, 100 mg una vez al día	37.8 (29)	2.26 (19)	930 (63)

GM: media geométrica, por las siglas en inglés para geometric mean, %CV: coeficiente de variación geométrica

Absorción

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

Información para Prescribir Amplia

Distribución

Con base en la administración de una microdosis intravenosa (IV), 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*, la doravirina es metabolizada principalmente por CYP3A.

Eliminación

La doravirina tiene una vida media terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente 15 horas. La doravirina es eliminada principalmente por medio de metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4. La excreción del 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, la 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 $C_{\text{máx}}$ en estado de equilibrio ($C_{\text{máx, ss}}$) fue de 2.04 ± 0.54 µg por mL (promedio $\pm$ SD) y el AUC de 24 horas en estado de equilibrio ($AUC_{24,ss}$) fue de 8.87 ± 1.83 µg•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 únicas en sujetos infectados con VIH-1, sujetos infectados con virus de hepatitis B (VHB o HBV, por las siglas en inglés para *Hepatitis B Virus*) o sujetos sanos con muestras de suero durante 24 horas después de la dosificación, la vida media de eliminación observada ($t_{1/2}$) varió de 5 a 7 horas. En sujetos infectados con VIH-1, la depuración total fue de 398.5 ± 69.1 mL por minuto (promedio $\pm$ SD).

Tenofovir DF: Después de la administración oral de una dosis única de 300 mg de tenofovir DF a sujetos infectados con VIH-1 en condiciones de ayuno, se alcanzó la $C_{\text{máx}}$ en una hora. Los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC fueron 0.30 ± 0.09 µg por mL y 2.29 ± 0.69 µg•hr por mL, respectivamente. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir DF en sujetos 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 µg 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 (CrCl, por las siglas en inglés para *creatinine clearance*) mayor a 80 mL por minuto de $243.5 \pm$

Información para Prescribir Amplia

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

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Doravirina: La excreción renal de doravirina es menor: aproximadamente 6% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina. En un estudio que comparó a 8 sujetos con insuficiencia renal grave con 8 sujetos sin insuficiencia renal, la exposición a dosis únicas de doravirina fue 43% mayor en sujetos con insuficiencia renal grave. En un análisis de farmacocinética poblacional en el que participaron sujetos con CrCl entre 17 y 317 mL/min, la función renal no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de doravirina. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado a doravirina en pacientes con enfermedad renal en etapa 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 Dosis Oral Única de 300 mg de Lamivudina en 3 Grupos de Adultos con Diferentes Grados de Función Renal

Parámetro	Criterios de Depuración de Creatinina (Número de Sujetos)		
	>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
$C_{m\acute{a}x}$ (μ g/mL)	2.6 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.8	5.8 $\pm$ 1.2

Información para Prescribir Amplia

AUC _∞ (μg•h/mL)	11.0 ± 1.7	48.0 ± 19	157 ± 74
Cl/F (mL/min)	464 ± 76	114 ± 34	36 ± 11

Tenofovir DF: La farmacocinética de tenofovir está alterada en sujetos con insuficiencia renal. En sujetos con una depuración de creatinina por debajo de 50 mL por minuto o con enfermedad renal en etapa terminal que requerían diálisis, la C_{máx} y el AUC de tenofovir incrementaron (ver *Precauciones Generales y Dosis y Vía de Administración*).

Insuficiencia Hepática

Doravirina: La 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 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntuación B de Child-Pugh) con 8 sujetos sin insuficiencia hepática. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado a doravirina en sujetos con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh) [ver *Dosis y Vía de Administración*].

Lamivudina: Se han determinado 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 no infectados por VIH con insuficiencia hepática de moderada a grave. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir entre sujetos con insuficiencia hepática y sujetos sanos.

Población Pediátrica

Las exposiciones promedio a doravirina fueron similares en 54 pacientes pediátricos de 12 a menores de 18 años y con un peso de al menos 35 kg quienes recibieron doravirina o DELSTRIGO en IMPAACT 2014 (Protocolo 027) con relación a adultos después de la administración de doravirina o DELSTRIGO. Las exposiciones a lamivudina y tenofovir en pacientes pediátricos después de la administración de DELSTRIGO fueron similares a las de adultos después de la administración de lamivudina y tenofovir (Tabla 2).

Tabla 2: Farmacocinética en estado de equilibrio para doravirina, lamivudina y tenofovir después de la administración de doravirina o DELSTRIGO en pacientes pediátricos infectados con VIH-1 de 12 a menores de 18 años y con un peso de al menos 35 kg

Parámetro*	Doravirina†	Lamivudina‡	Tenofovir‡
AUC ₀₋₂₄ (μg•h/mL)	16.4 (24)	11.3 (28)	2.55 (14)

Información para Prescribir Amplia

C _{máx} (µg/mL)	1.03 (16)	2.1 (24)	0.293 (37)
C ₂₄ (µg/mL)	0.379 (42)	0.0663 (55)	0.0502 (9)

* Se presenta como media geométrica (%CV: coeficiente de variación geométrica)

† Del análisis farmacocinético (PK, por las siglas en inglés para Pharmacokinetics) poblacional (n=54)

‡ Del análisis de PK intensiva (n=10)

Abreviaturas: NA=no aplica; AUC=área bajo la curva de concentración-tiempo; C_{máx}=concentración máxima;

C₂₄=concentración a las 24 horas

No se han establecido recomendaciones farmacocinéticas y de dosificación de DELSTRIGO en pacientes menores de 18 años con un peso de al menos de 35 kg [ver *Dosis y Vía de Administración*].

Personas de Edad Avanzada

No se han identificado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de doravirina en sujetos de al menos 65 años, en comparación con sujetos menores de 65 años en un estudio Fase I o en un análisis farmacocinético poblacional. No se ha estudiado la farmacocinética de lamivudina y tenofovir en sujetos 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.

Información para Prescribir Amplia

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 o RT por las siglas en inglés para *reverse transcriptase*) del VIH-1. La concentración inhibitoria al 50% (IC₅₀ o CI₅₀, por las siglas en inglés para *inhibitory concentration at 50%*) de doravirina para la polimerización del ADN dependiente de ARN de la RT recombinante del VIH-1 de tipo silvestre en un ensayo bioquímico fue de 12.2 ± 2.0 nM (n=3). La doravirina no inhibe las ADN polimerasas celulares humanas α, β y la ADN polimerasa mitocondrial γ.

Lamivudina: Lamivudina es un análogo nucleósido sintético. Intracelularmente, lamivudina se fosforila a su metabolito activo 5'-trifosfato, lamivudina trifosfato (3TC-TP). El modo de acción principal de 3TC-TP es la inhibición de la RT 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 acíclico fosfonato diéster de adenosina monofosfato. Tenofovir DF requiere de la hidrólisis inicial del diéster para la conversión a tenofovir y las fosforilaciones subsecuentes por enzimas celulares para formar difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la RT 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 de mamíferos α, β y de la ADN polimerasa mitocondrial γ.

Actividad Antiviral en Cultivo Celular

Doravirina: La doravirina exhibió un valor de EC₅₀ (por las siglas en inglés para *half maximal effective concentration*) de 12.0±4.4 nM contra cepas de laboratorio de tipo silvestre de VIH-1 cuando fueron probadas en presencia de 100% de suero humano normal (NHS, por las siglas en inglés para *normal human serum*) usando células reporteras MT4-GFP. La 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 EC₅₀ que van desde 1.2 nM hasta 10.0 nM. La actividad antiviral de doravirina no fue antagónica cuando se combinó con lamivudina y tenofovir DF.

Lamivudina: La actividad antiviral de lamivudina contra el VIH-1 se evaluó en varias líneas celulares que incluyeron monocitos y células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por las siglas en inglés para *peripheral blood mononuclear cells*) usando análisis de susceptibilidad estándar. Los valores de EC₅₀ estuvieron en el rango de 0.003 a 15 µM (1 µM = 0.23 µg por mL). La mediana de los valores EC₅₀ 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

Información para Prescribir Amplia

(rango: 20 a 90 nM) contra los clados A-G del VIH-1 y virus del grupo O (n = 3 excepto n = 2 para el clado B), respectivamente. La ribavirina (50 µM) utilizada en el tratamiento de la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC o HCV, por las siglas en inglés para *Hepatitis C Virus*) 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 monocitos primarios /macrófagos y linfocitos de sangre periférica. Los valores de EC₅₀ para tenofovir estuvieron en el rango de 0.04 a 8.5 µM. 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 EC₅₀ oscilaron entre 0.5 y 2.2 µM).

Resistencia

En Cultivo Celular

Doravirina: Se seleccionaron cepas resistentes a doravirina en cultivo celular a partir de VIH-1 de tipo silvestre de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a NNRTI. Las sustituciones emergentes de aminoácidos observadas en RT incluyeron: V106A, V106I, V106M, V108I, H221Y, F227C, F227I, F227L, F227V, M230I, L234I, P236L e Y318F. Las sustituciones V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L e Y318F confirieron reducciones de 3.4 veces a 70 veces en la susceptibilidad a doravirina. Y318F en combinación con V106A, V106M, V108I o F227C confirieron mayores disminuciones en la susceptibilidad a la doravirina que Y318F sola, la cual confiró una reducción de 10 veces en la susceptibilidad a la doravirina.

Lamivudina: Se han seleccionado variantes de VIH-1 resistentes a lamivudina en cultivo celular y en sujetos 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, cambiando la metionina ya fuese a isoleucina o valina (M184V/I).

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

En Estudios Clínicos

En Sujetos Adultos Sin Exposición previa a Tratamiento Antirretroviral

Doravirina: En los brazos de tratamiento de doravirina de los estudios sin tratamiento previo (población naïve) DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (n=747), hasta la semana 48, se observaron sustituciones emergentes asociadas a resistencia a doravirina en 7 de 30 sujetos en el subconjunto de análisis de resistencia (sujetos con ARN del VIH-1 mayor de 400 copias por mL en la falla virológica o durante la discontinuación temprana

Información para Prescribir Amplia

del estudio y que tenían información de resistencia). En el brazo de tratamiento de darunavir + ritonavir (DRV+r) del estudio DRIVE-FORWARD (n=383), no se observaron sustituciones emergentes asociadas a la resistencia a darunavir en los 11 sujetos en el subconjunto del análisis de resistencia. En el brazo de tratamiento de efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) del estudio DRIVE-AHEAD (n=364), se observaron sustituciones emergentes asociadas a resistencia a efavirenz en 12 de 24 sujetos en el subconjunto del análisis de resistencia.

Las sustituciones emergentes asociadas a resistencia a doravirina en la RT incluyeron una o más de las siguientes: A98G, V106A, V106I, 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 sujeto desarrolló sustituciones asociadas a resistencia a doravirina en RT V106A y P225H. Las sustituciones asociadas a resistencia que surgieron fueron RT V106A y P225H y confirieron una reducción >95 veces en la susceptibilidad a doravirina. En el estudio DRIVE-FORWARD entre las semanas 48 y 96, ningún sujeto mostró el surgimiento de sustituciones asociadas a resistencia a darunavir. En el estudio DRIVE-AHEAD, entre las semanas 48 y 96, 3 sujetos en el brazo de tratamiento de EFV/FTC/TDF mostraron el surgimiento de sustituciones asociadas a resistencia a efavirenz.

Lamivudina y tenofovir DF: En un análisis agrupado de sujetos sin experiencia previa a tratamiento (población naïve) con antirretrovirales que recibieron doravirina, lamivudina y tenofovir DF, se realizó la genotipificación en aislamientos de VIH-1 en plasma de todos los sujetos con ARN del VIH-1 mayor a 400 copias por mL en el momento de falla virológica confirmada o en el momento de la discontinuación temprana del medicamento de estudio. Se desarrolló resistencia genotípica en 7 sujetos evaluables que recibieron DOR/3TC/TDF hasta la semana 48. Las sustituciones asociadas a resistencia que surgieron fueron RT M41L (n=1), K65R (n=2) y M184V/I (n=4). Entre la semana 0 a 96, se desarrolló resistencia genotípica a lamivudina y tenofovir en 1 sujeto que recibió DOR/3TC/TDF; la sustitución emergente asociada a resistencia fue A62A/V (n=1).

En Sujetos Adultos con Supresión Virológica

En el estudio clínico DRIVE-SHIFT, ningún sujeto desarrolló resistencia genotípica o fenotípica a doravirina, lamivudina, o TDF durante el tratamiento con DELSTRIGO en ninguno de los grupos de cambio inmediato (n=447) o cambio retrasado (n=209). Un sujeto desarrolló mutación RT M184M/I y resistencia fenotípica a lamivudina y emtricitabina durante el tratamiento con su esquema basal. Ninguno de los 24 sujetos (11 en el grupo de cambio inmediato [día 1], 13 en el grupo de cambio retrasado [semana 24]) con mutaciones basales a NNRTI (RT K103N, G190A, o Y181C) experimentaron fracaso virológico hasta la semana 48 o en el momento de la discontinuación.

Información para Prescribir Amplia

En sujetos pediátricos

En el estudio clínico IMPAACT 2014 (Protocolo 027) [ver más abajo, *Sujetos pediátricos*], ningún sujeto con supresión virológica al basalmente cumplió los criterios para análisis de resistencia. Un sujeto sin experiencia previa a tratamiento que cumplió los criterios de falla virológica definidos por el protocolo (definido como 2 resultados consecutivos en la prueba de ARN del VIH-1 plasmático ≥ 200 copias/mL en o después la semana 24) fue evaluado para desarrollo de resistencia; no se detectó el surgimiento de resistencia genotípica o fenotípica a doravirina, lamivudina o tenofovir.

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 NNRTI K103N, Y181C o sustituciones K103N/Y181C en RT muestran una disminución, menor de 3 veces, en la susceptibilidad a doravirina en comparación con el virus de tipo silvestre cuando se evalúan en presencia de 100% de NHS. En estudios *in vitro*, doravirina pudo suprimir las siguientes sustituciones asociadas con NNRTI: mutantes K103N, Y181C y G190A en concentraciones clínicamente relevantes.

Se evaluó la susceptibilidad a doravirina en presencia de 10% de suero fetal bovino en un panel de 96 aislamientos clínicos diversos que contenían mutaciones asociadas con NNRTI. 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 susceptibilidad 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 sujetos con falla virológica que desarrollaron resistencia fenotípica a doravirina, todos tenían resistencia fenotípica a nevirapina, 6 tuvieron resistencia fenotípica a efavirenz, 4 tenían resistencia fenotípica a rilpivirina y 4 tuvieron resistencia parcial a etravirina con base en el ensayo Monogram Phenosense.

Lamivudina: Se ha observado resistencia cruzada entre NRTI. La sustitución de resistencia a lamivudina M184I/V confiere resistencia a emtricitabina. Las mutantes de VIH-1 resistentes a lamivudina también presentaron resistencia cruzada a didanosina (ddI). En algunos sujetos tratados con zidovudina más didanosina, surgieron cepas resistentes a múltiples inhibidores de la transcriptasa reversa, incluyendo lamivudina.

Tenofovir DF: Se ha observado resistencia cruzada entre NRTI. La sustitución K65R en la RT de VIH-1 seleccionada por tenofovir también se selecciona en algunos pacientes infectados por VIH-1 tratados con

Información para Prescribir Amplia

abacavir o didanosina. Los aislamientos de VIH-1 con la sustitución K65R también mostraron una reducción en la susceptibilidad a emtricitabina y lamivudina. Por lo tanto, puede ocurrir resistencia cruzada entre estos NRTI en pacientes cuyos virus albergan la sustitución K65R. La sustitución K70E seleccionada clínicamente por tenofovir DF da como resultado una susceptibilidad 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 RT asociadas con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) mostraron una disminución de 3.1 veces en la susceptibilidad a tenofovir. Los sujetos cuyos virus expresaron una sustitución L74V de la RT sin sustituciones asociadas a resistencia a zidovudina (N=8) tuvieron una menor respuesta 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 RT de VIH-1, todas las cuales tuvieron una menor respuesta en estudios clínicos.

Estudios Clínicos

Sujetos Adultos Sin Exposición Previa a Tratamiento Antirretroviral (población naïve)

La eficacia de DELSTRIGO se basa en los análisis de información de 96 semanas de dos estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, Fase III con control activo (DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD) en sujetos infectados con VIH-1 sin exposición previa a tratamiento con antirretrovirales (n=1,494).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis ya sea de PIFELTRO 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. A nivel basal, la mediana de la edad de los sujetos era de 33 años, 16% eran mujeres, 27% eran no blancos, 4% tenía infección concomitante con el virus de la hepatitis B y/o C, 10% tenía antecedentes de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA o AIDS, por las siglas en inglés para *Acquired Immunodeficiency Syndrome*), el 20% tenía ARN del VIH-1 mayor de 100,000 copias/mL, 86% tenían un recuento de células T CD4+ mayor a 200 células/mm³, 13% recibió ABC/3TC y el 87% recibió FTC/TDF; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis ya fuese de DELSTRIGO o de EFV/FTC/TDF una vez al día. A nivel basal, la mediana de la edad de los sujetos era de 31 años, 15% eran mujeres, 52% eran no blancos, 3% tenía infección concomitante por hepatitis B o C, 14% tenía antecedentes de SIDA, 21% tenía ARN del VIH-1 mayor a 100,000 copias/mL, y el 88% tenía un recuento de células T CD4+ mayor a 200 células/mm³; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Información para Prescribir Amplia

Los resultados de la Semana 96 para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD se proporcionan en la Tabla 3. La tabulación comparativa tiene el fin de simplificar la presentación; no deben realizarse comparaciones directas entre los estudios debido a las diferencias en sus diseños.

En DRIVE-FORWARD, PIFELTRO demostró eficacia consistente entre los factores pronósticos demográficos y basales, incluyendo género, raza, etnicidad, antecedente de tratamiento con NRTI, ARN de VIH-1 basal ($\leq 100,000$ o $> 100,000$ copias/mL), un recuento de células T CD₄⁺ y subtipos virales. Los recuentos promedio de células T CD₄⁺ en los grupos de PIFELTRO y de DRV+ r aumentaron desde el nivel basal en 224 y 207 células/mm³, respectivamente.

En DRIVE-AHEAD, DELSTRIGO demostró eficacia consistente entre los factores pronósticos demográficos y basales, incluyendo género, raza, etnicidad, ARN de VIH-1 basal ($\leq 100,000$ o $> 100,000$ copias/mL), un recuento de células T CD₄⁺ y subtipos virales. Los recuentos promedio de células T CD₄⁺ en los grupos de DELSTRIGO y EFV/FTC/TDF aumentaron desde el nivel basal en 238 y 223 células/mm³, respectivamente.

Tabla 3: Desenlaces Viroológicos en la semana 96 en Sujetos Adultos con VIH-1 Sin Exposición Previa a Tratamiento Antirretroviral

Desenlace	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO+ 2 NRTI Una vez al día	DRV+ r + 2 NRTI Una vez al día	DELSTRIGO Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 379[#]	N = 376[#]	N = 364	N = 364
ARN de VIH-1 <50 copias/mL	73%	66%	77%	74%
Diferencias entre tratamientos (IC del 95 %)*	7.1% (0.5%, 13.7%)		3.8% (-2.4%, 10.0%)	
ARN de VIH-1 ≥ 50 copias/mL[†]	17%	20%	15%	12%
Sin Información Viroológica en la Ventana de la semana 96	10%	14%	7%	14%
Razones				
Descontinuación del estudio debida a AE o muerte [‡]	2%	4%	3%	8%
Descontinuación del estudio por otras razones [§]	7%	9%	4%	5%
En estudio pero información faltante en la ventana	1%	1%	1%	1%

Información para Prescribir Amplia

Proporción (%) de Sujetos con ARN de VIH-1 <50 copias/mL en la Semana 96 por Categoría Basal y Demográfica				
Sexo				
Masculino	73% (N = 315)	68% (N = 319)	78% (N = 305)	73% (N = 311)
Femenino	73% (N = 64)	54% (N = 57)	75% (N = 59)	75% (N = 53)
Raza				
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)
Origen étnico				
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)
Tratamiento de Fondo con NRTI				
FTC/TDF	72% (N = 329)	66% (N = 328)	-	-
ABC/3TC	80% (N = 50)	67% (N = 48)	-	-
ARN de VIH-1 basal (copias/mL)				
≤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)
Recuento de células T CD4+ (células/mm³)				
≤200 células/mm ³	65% (N = 40)	52% (N = 65)	59% (N = 44)	70% (N = 46)
>200 células/mm ³	74% (N = 339)	69% (N = 311)	80% (N = 320)	74% (N = 318)
Subtipo Viral[†]				
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)

Para la semana 96, los sujetos sin ARN del VIH-1 debido al retiro del agente fabricado por Abbott fueron excluidos del análisis.

* Los ICs (Intervalos de Confianza) del 95% para las diferencias de tratamiento se calcularon usando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato.

† Incluye sujetos que descontinuaron el medicamento de estudio o el estudio antes de la semana 96 por falta o pérdida de eficacia y sujetos con ARN de VIH-1 igual o superior a 50 copias/mL en la ventana de la semana 96.

‡ Incluye sujetos que descontinuaron debido a un evento adverso (AE, por las siglas en inglés para *adverse events*) o muerte, si esto resultó en falta de información virológica en la ventana de la semana 96.

¶ El subtipo viral no estuvo disponible para dos pacientes

§ Otras Razones incluyen: pérdida del seguimiento, falta de cumplimiento con el medicamento de estudio, decisión del médico, embarazo, desviación del protocolo, falla durante el tamizaje, discontinuación por parte del sujeto.

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

Información para Prescribir Amplia

P007 fue un estudio Fase IIb en sujetos adultos infectados con VIH-1 sin exposición previa a tratamiento con antirretrovirales (n = 340). En la Parte I, los sujetos 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 sujetos aleatorizados para recibir PIFELTRO fueron cambiados (o se mantuvieron) a 100 mg de PIFELTRO. Sujetos 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 sujetos con ARN de VIH-1 inferior a 50 copias/mL fue de 79% (85/108) y de 82% (89/108) para 100 mg de PIFELTRO y EFV, respectivamente. En la semana 96, la proporción de sujetos 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 recuentos promedio de células T CD₄⁺ en los grupos de 100 mg de PIFELTRO y EFV aumentaron desde el nivel basal en 192 y 195 células/mm³, respectivamente. En la semana 96, los recuentos promedio de células T CD₄⁺ en los grupos de 100 mg de PIFELTRO y EFV aumentaron desde el nivel basal en 259 y 264 células/mm³, respectivamente.

Sujetos Adultos con Supresión Viroológica

Se evaluó la eficacia de cambiar de un esquema basal que consiste de dos NRTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI, por las siglas en inglés para protease inhibitor) potenciado por ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado por cobicistat, o un NNRTI a DELSTRIGO, en un estudio aleatorizado, abierto (DRIVE-SHIFT), en adultos infectados por VIH-1 con supresión virológica. Los sujetos debían haber tenido supresión virológica (ARN de VIH-1 <50 copias/mL) con su esquema basal durante al menos 6 meses antes del ingreso al estudio, sin antecedentes de fracaso virológico. Los sujetos fueron aleatorizados ya fuese a cambiar a DELSTRIGO al inicio [n=447, grupo de cambio inmediato (ISG, por las siglas en inglés para *Immediate Switch Group*)], o continuar con su esquema basal hasta la semana 24, momento en el cual cambiaron a DELSTRIGO [n=223, grupo de cambio retrasado (DSG, por las siglas en inglés para *Delayed Switch Group*)]. A nivel basal, la mediana de la edad de los sujetos 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 esquema basal a la semana 24, según lo evaluado por la proporción de sujetos con ARN de VIH-1 <50 copias/mL. Se observaron resultados consistentes para la comparación en la semana 24 del estudio en cada grupo de tratamiento. Los resultados del tratamiento se muestran en la Tabla 4.

Información para Prescribir Amplia

Tabla 4: Desenlaces Viroológicos en DRIVE-SHIFT en Sujetos con Supresión Viroológica del VIH-1 que Cambiaron a DELSTRIGO

Desenlace	DELSTRIGO ISG una vez al día Semana 48 N=447	Esquema 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%
Sin Información Viroológica Dentro de la Ventana de Tiempo	8%	4%
Descontinuación del estudio debido a AE o Muerte‡	3%	0
Descontinuación del estudio por Otras Razones§	4%	4%
En el estudio pero con información faltante en la ventana	0	0
Proporción (%) de Sujetos con ARN de VIH-1 <50 copias/mL por Categoría Basal y Demográfica		
Sexo		
Masculino	91% (N = 372)	94% (N = 194)
Femenino	91% (N = 75)	100% (N = 29)
Raza		
Blanca	90% (N = 344)	95% (N = 168)
No-blanca	93% (N = 103)	93% (N = 55)
Origen étnico		
Hispano o Latino	88% (N = 99)	91% (N = 45)
No-Hispano o Latino	91% (N = 341)	95% (N = 175)
Recuento de células T CD4+ (células/mm³)		
<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 sujetos que descontinuaron el medicamento 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 sujetos 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 sujetos que descontinuaron debido a evento adverso (AE) o muerte si esto resultó en falta de información virológica bajo tratamiento durante la ventana especificada.

Información para Prescribir Amplia

§ Otras Razones incluyen: pérdida del seguimiento, falta de cumplimiento con el medicamento en estudio, decisión del médico, desviación del protocolo, discontinuación por parte del sujeto.

Esquema Basal= PI potenciado por ritonavir o cobicistat (específicamente atazanavir, darunavir, o lopinavir), o elvitegravir potenciado por cobicistat, o NNRTI (específicamente efavirenz, nevirapina, o rilpivirina), cada uno administrado con dos NRTI.

Sujetos pediátricos

Se evaluó la eficacia de DELSTRIGO en un estudio abierto de un solo brazo en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 de 12 a menores de 18 años (IMPAACT 2014 (Protocolo 027)).

A nivel basal la mediana de la edad de los sujetos era de 15 años (rango: 12 a 17), 58% eran mujeres, 78% eran asiáticos y 22% eran de raza negra, y la mediana del recuento de células T CD₄⁺ fue de 713 células por mm³ (rango de 84 a 1,397). Después de cambiar a DELSTRIGO, 95% (41/43) de los sujetos con supresión virológica permanecieron suprimidos (ARN de VIH-1 <50 copias/mL) en la semana 24 y el 93% (40/43) permanecieron suprimidos (ARN de VIH- 1 <50 copias/mL) en la semana 48.

VI. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Forma Farmacéutica y Formulación*.

Está contraindicada la administración concomitantemente con medicamentos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 CYP3A está contraindicada, ya que se espera que puedan producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de DELSTRIGO (ver *Interacciones Medicamentosas y de Otro Género y Farmacocinética y Farmacodinamia*). Estos medicamentos 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

Sustituciones de NNRTI y el uso de doravirina

No se ha evaluado el uso de doravirina en pacientes con falla virológica previa a cualquier otro tratamiento antirretroviral. Las mutaciones asociadas a los NNRTI detectadas en la selección formó parte de los criterios de exclusión en los estudios Fase IIb y III. No se ha establecido un punto de corte para la disminución de la susceptibilidad, producido por varias sustituciones de NNRTI, que esté asociado con una disminución 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 NNRTI.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por las siglas en inglés para *toxic epidermal necrolysis*) durante la experiencia posterior a la comercialización con esquemas que contienen doravirina [ver *Reacciones Adversas y Secundarias - Experiencia posterior a la comercialización*]. Suspenda inmediatamente DELSTRIGO y otros medicamentos de los que se sabe se asocian con reacciones cutáneas graves, si se desarrolla una erupción cutánea dolorosa con compromiso de mucosas o si se desarrolla una erupción cutánea grave progresiva. Debe monitorearse estrechamente el estado clínico e instaurar tratamiento adecuado.

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

En todos los pacientes infectados por el VIH-1 se debe analizar la presencia del virus de VHB antes de iniciar el 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 infectados concomitantemente con VIH-1 y VHB.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (p. ej., con descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes infectados concomitantemente por el VIH-1 y VHB y que han discontinuado el tratamiento con lamivudina o tenofovir DF, dos de los componentes de DELSTRIGO. Los pacientes infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB deben tener un monitoreo estrecho con seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de discontinuar el tratamiento con DELSTRIGO. Si es apropiado, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con hepatopatía 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 reportado insuficiencia 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.

Información para Prescribir Amplia

Se debe evitar el tratamiento con DELSTRIGO con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas o múltiples de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs o NSAIDs o las siglas en inglés para *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) [ver *Interacciones Medicamentosas y de Otro Género*]. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después de iniciar tratamiento con AINEs a dosis altas o múltiples en pacientes infectados por VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y tratamiento de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los AINEs, si es necesario, en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

La presencia de dolor óseo persistente o agravado, 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 los pacientes en riesgo.

Se recomienda evaluar 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 con riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que hayan experimentado acontecimientos renales con anterioridad 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 lamivudina y tenofovir DF de DELSTRIGO, se excretan principalmente por el riñón. Se debe descontinuar el tratamiento con DELSTRIGO si la depuración estimada de creatinina disminuye por debajo de 50 mL/min, ya que no se podrá lograr el ajuste necesario del intervalo de dosis de lamivudina y tenofovir DF con la tableta de combinación de dosis fija [ver *Farmacocinética y Farmacodinamia y Dosis y Vía de Administración*].

Interacciones Medicamentosas

Se debe tener precaución al prescribir DELSTRIGO con medicamentos que puedan reducir la exposición de doravirina [ver *Contraindicaciones, Interacciones Medicamentosas y de Otro Género y Farmacocinética y Farmacodinamia*].

Pérdida Ósea y Defectos de Mineralización

Densidad Mineral Ósea

En estudios clínicos realizados en adultos infectados por VIH-1, tenofovir DF (un componente de DELSTRIGO) se asoció con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO o 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 respecto a los medicamentos

Información para Prescribir Amplia

comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y niveles de 1,25 vitamina D fueron también mayores 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 en la BMD asociados a tenofovir DF y los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura. Debe considerarse la evaluación de la BMD para los pacientes adultos infectados por 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 benéfica para todos los pacientes. Si se 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 óseo 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. Se deben considerar a la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal en pacientes con riesgo de insuficiencia renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir DF (ver *Precauciones Generales*).

Administración concomitante con Otros Productos

DELSTRIGO es una combinación de dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir DF. No administre concomitantemente 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 de combinación antirretroviral, 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.

Información para Prescribir Amplia

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

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 deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad 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 capacidad de un paciente para conducir u operar maquinaria.

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 Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis 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 Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad*).

Los estudios en animales con lamivudina mostraron un aumento de las muertes embrionarias prematuras en conejos, pero no en ratas (ver *Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis 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 Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad*). Se desconoce la trascendencia clínica de este hallazgo.

Información para Prescribir Amplia

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 Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis 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

En los ensayos clínicos de fase 3 con doravirina más 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido, las reacciones adversas reportadas con más frecuencia fueron náuseas (4%) y cefalea (3%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas con doravirina más 2 NRTI procedentes de los ensayos clínicos de fase 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT y DRIVE-AHEAD) y la experiencia posterior a la comercialización se enlistan a continuación mediante la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. Las reacciones adversas se enlistan 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 $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Información para Prescribir Amplia

Tabla 5: Tabla de reacciones adversas asociadas con doravirina/lamivudina/tenofovir DF

Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Raras	erupción pustular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	neutropenia*, anemia*, trombocitopenia*
Muy raras	aplasia eritrocitaria pura*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	hipofosfatemia, hipokalemia*
Raras	hipomagnesemia, acidosis láctica*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio ¹
Poco frecuentes	pesadillas, depresión ² , ansiedad ³ , irritabilidad, estado confusional, ideación suicida
raras	agresión, alucinación, trastorno de adaptación, alteración del humor, sonambulismo,
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	cefalea, mareo, somnolencia
Poco frecuentes	alteración de la atención, deterioro de la memoria, parestesia, hipertonía, sueño deficiente
Muy raras	neuropatía periférica (o parestesia)*
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	tos*, síntomas nasales*
Raras	disnea, hipertrofia de amígdalas
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas, diarrea, dolor abdominal ⁴ , vómitos, flatulencia
Poco frecuentes	estreñimiento, molestia abdominal ⁵ , distensión abdominal, dispepsia, heces blandas ⁶ , trastorno de la motilidad gastrointestinal ⁷ , pancreatitis*
Raras	tenesmo rectal
Trastornos hepatobiliares	
Raras	esteatosis hepática*, hepatitis*

Información para Prescribir Amplia

Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	alopecia*, erupción ⁸
Poco frecuentes	prurito
Raras	dermatitis alérgica, rosácea, angioedema*
Frecuencia no conocida	necrólisis epidérmica tóxica [†]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	trastornos musculares*
Poco frecuentes	mialgia, artralgia, rabdomiólisis ^{**‡} , debilidad muscular ^{**‡}
Raras	dolor musculoesquelético, osteomalacia (se manifiesta como dolor óseo y rara vez contribuye a fracturas)*, miopatía*
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	creatinina elevada*, tubulopatía renal proximal (incluido el síndrome de Fanconi)*
Raras	lesión renal aguda, trastorno renal, cálculo urinario, nefrolitiasis, insuficiencia renal aguda*, insuficiencia renal*, necrosis tubular aguda*, nefritis (incluida nefritis intersticial aguda)*, diabetes insípida nefrogénica*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga, fiebre*
Poco frecuentes	astenia, malestar general
Raras	dolor torácico, escalofríos, dolor, sed
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada ⁹
Poco frecuentes	aspartato aminotransferasa elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, hemoglobina disminuida
Raras	creatinfosfocinasa en sangre elevada

* Esta reacción adversa no se identificó como una reacción adversa asociada con doravirina a partir de los estudios clínicos de Fase III (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) pero está incluida en esta tabla como una reacción adversa basada en el resumen de las características del producto de 3TC y/o TDF. Se utilizó la categoría de frecuencia más alta notificada en el resumen de las características del producto de 3TC o TDF.

[†] Esta reacción adversa fue identificada en reportes posteriores a la comercialización.

[‡] 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.

Información para Prescribir Amplia

Frecuencia	Reacciones adversas
1	insomnio incluye: insomnio, insomnio inicial y trastorno del sueño.
2	depresión incluye: depresión, estado de ánimo deprimido, depresión mayor y trastorno depresivo persistente
3	ansiedad incluye: ansiedad y trastorno de ansiedad generalizada
4	dolor abdominal incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen
5	molestia abdominal incluye: molestia abdominal y malestar epigástrico
6	heces blandas, incluye: heces blandas y heces anormales
7	trastorno de la motilidad gastrointestinal incluye: trastorno de la motilidad gastrointestinal y movimientos intestinales frecuentes
8	erupción incluye: erupción, erupción macular, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción papular y urticaria
9	alanina aminotransferasa elevada incluye: alanina aminotransferasa elevada y lesión hepatocelular.

Eventos Adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la semana 48 se presenta en la Tabla 6. Una menor proporción estadísticamente significativamente de los sujetos tratados con DELSTRIGO en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF reportaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la semana 48 en las tres categorías previamente especificadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y alteración de los sentidos. A la semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue 26% (96/364) en el grupo de DELSTRIGO y 59% (213/364) en el grupo de EFV/FTC/TDF.

Tabla 6: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	DELSTRIGO Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día	Diferencia de tratamientos (DELSTRIGO - EFV/FTC/TDF) Estimación (IC 95%)*	Valor de p bilateral
	N = 364	N = 364		
Sujetos 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/autolesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps†

Información para Prescribir Amplia

Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps†
----------------------------------	-----	----	------------------	------

* Los IC del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.

† No especificado previamente para las pruebas estadísticas.

Descontinuación debido a eventos adversos

En un análisis agrupado que combinó información de dos estudios sin experiencia previa a tratamiento (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción más baja estadísticamente significativamente de sujetos que descontinuaron 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 sujetos en el estudio DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un estudio aleatorizado, internacional, multicéntrico, abierto, en el cual sujetos con supresión virológica fueron cambiados desde un esquema basal que contenía dos NRTI en combinación con un inhibidor de proteasa (PI) potenciado por ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado por cobicistat, o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI) a DELSTRIGO. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de sujetos sin experiencia previa a tratamiento antirretroviral.

Población pediátrica

La seguridad de DELSTRIGO se evaluó hasta la semana 48 en un estudio abierto (IMPAACT 2014 (Protocolo 027)), en 45 pacientes pediátricos de 12 a menores de 18 años infectados por el VIH-1 con supresión virológica o no tratados previamente [ver *Farmacocinética y Farmacodinamia - Estudios Clínicos*]. El perfil de seguridad en sujetos pediátricos fue similar al de los adultos.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que reciben esquemas que contienen doravirina. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica (TEN)

Consulte la información para prescribir amplia de lamivudina y tenofovir DF.

Información para Prescribir Amplia

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Estudios de Interacción Medicamentosa

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

Doravirina

La doravirina es metabolizada principalmente por el CYP3A, y los medicamentos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La administración concomitante de doravirina y medicamentos que inducen al CYP3A puede resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina. La administración concomitante de doravirina y medicamentos que inhiben al CYP3A puede resultar en 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 interacción medicamentosa con doravirina y otros medicamentos con posibilidad de ser administrados concomitantemente o utilizados comúnmente como testigos (pruebas) para interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la administración concomitante de otros medicamentos en los valores de $C_{\text{máx}}$, AUC y C_{24} de doravirina se resumen en la Tabla 7. Los efectos de la administración concomitante de doravirina en los valores de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC de otros medicamentos se resumen en la Tabla 8.

Tabla 7: Interacciones Medicamentosas: Cambios en los Valores de los Parámetros Farmacocinéticos de Doravirina en Presencia del medicamento administrado concomitantemente

Medicamento administrado concomitantemente	Esquema de Medicamento administrado concomitantemente	Esquema de Doravirina	N	Razón de Medias Geométricas (IC del 90%) de la Farmacocinética de Doravirina con/sin medicamento administrado concomitantemente (Sin Efecto = 1.00)		
				AUC*	C _{máx}	C ₂₄
Agentes Antifúngicos Azólicos						
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)

Información para Prescribir Amplia

Antimicobacterianos						
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)

IC = intervalo de confianza; SD = dosis única; QD = una vez al día

* AUC_{0-∞} para dosis única, AUC₀₋₂₄ para una vez al día.

Información para Prescribir Amplia

Tabla 8: Interacciones Medicamentosas: Cambios en los Valores de los Parámetros Farmacocinéticos para Medicamentos administrados concomitantemente en Presencia de Doravirina

Medicamento administrado concomitantemente	Esquema de Medicamento administrado concomitantemente	Esquema de Doravirina	N	Razón de Medias Geométricas [IC 90%] de la Farmacocinética del medicamento con/sin Doravirina administrada concomitantemente (Sin Efecto = 1.00)		
				AUC*	Cmáx	C24
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				1.11 (0.97, 1.28)	1.17 (0.96, 1.42)	-
Agentes Antivirales para VHC						
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				1.07 (0.94, 1.23)	1.22 (1.01, 1.47)	0.90 (0.83, 0.96)
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				1.04 (0.91, 1.18)	0.89 (0.79, 1.00)	--
GS-331007				1.03 (0.98, 1.09)	1.03 (0.97, 1.09)	--
Anticonceptivos Orales						
etinilestradiol	0.03 mg de etinilestradiol + 0.15 mg de levonorgestrel SD	100 mg QD	19	0.98 (0.94, 1.03)	0.83 (0.80, 0.87)	--
levonorgestrel				1.21 (1.14, 1.28)	0.96 (0.88, 1.05)	--
Estatinas						
atorvastatina	20 mg SD	100 mg QD	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.67 (0.52, 0.85)	-
Antidiabéticos						
metformina	1,000 mg SD	100 mg QD	14	0.94 (0.88, 1.00)	0.94 (0.86, 1.03)	-
Analgésicos Opioides						
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)				0.98 (0.90, 1.06)	0.97 (0.91, 1.04)	0.97 (0.86, 1.10)

IC = intervalo de confianza; SD = dosis única; QD = una vez al día.

* AUC_{0-∞} para dosis única, AUC₀₋₂₄ para una vez al día.

Información para Prescribir Amplia

Lamivudina

Dado que lamivudina se elimina principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa (ver *Farmacocinética y Farmacodinamia*), la administración concomitante de doravirina/lamivudina/tenofovir DF 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 principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa (ver *Farmacocinética y Farmacodinamia*), la administración concomitante de doravirina/lamivudina/tenofovir DF 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 o reciente de este medicamento con medicamentos nefrotóxicos. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, 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 Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina es metabolizada principalmente por el CYP3A, y los medicamentos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La administración concomitante de DELSTRIGO y medicamentos 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 administración concomitante de DELSTRIGO y medicamentos que son inhibidores del CYP3A puede resultar en un 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 medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

La Tabla 9 muestra las interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con los componentes de DELSTRIGO, pero no es exhaustiva. Para posibles interacciones

Información para Prescribir Amplia

medicamentosas adicionales con lamivudina o tenofovir DF ver *Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia*.

Tabla 9: Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Interacciones Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Modificaciones en la Dosis o el Esquema con Base en los Estudios de Interacción Medicamentosa o Interacción Prevista

Clase de Fármaco Concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración	Comentario clínico
Antimicobacterianos		
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 administra concomitantemente 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>].
Agentes antifúngicos azólicos		
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 doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando DELSTRIGO se administra concomitantemente con agentes antifúngicos azólicos.
Agentes Antivirales para Hepatitis C		
ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben DELSTRIGO concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir DF.

Información para Prescribir Amplia

Otros Agentes		
sorbitol	↓ lamivudina	La administración concomitantemente de dosis únicas de lamivudina con sorbitol resultó en una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en las exposiciones a lamivudina. Cuando sea posible, se debe evitar el uso crónico de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.

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

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

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

Medicamentos sin Interacciones Observadas o Previstas con DELSTRIGO

En estudios clínicos se evaluaron las interacciones medicamentosa con doravirina y los siguientes medicamentos y no se requiere ajustar la dosis para ninguno de los medicamentos [ver *Farmacocinética y Farmacodinamia*]: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene simeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam o elbasvir/grazoprevir.

No se esperan interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administra concomitantemente 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 [ver *Farmacocinética y Farmacodinamia*].

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

Lamivudina no es metabolizada significativamente por las enzimas CYP ni inhibe o induce este sistema enzimático; por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas a través de estas vías [ver *Farmacocinética y Farmacodinamia*].

Información para Prescribir Amplia

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 10 se presentan los porcentajes de sujetos con anormalidades 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 10: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grados 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (semana 96)

		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	PIFELTRO +2 NRTI Una vez al día	DRV+r +2 NRTI Una vez al día	DELSTRIGO Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Química Sanguínea					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	<1%	2%	0%
Grados 3-4	≥2.6 x ULN	<1%	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%
Grados 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	4%	4%	3%	2%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grados 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	1%	4%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grados 3-4	≥5.0 x ULN	2%	3%	1%	3%

Información para Prescribir Amplia

Fosfatasa alcalina (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	<1%	1%	<1%	1%
Grados 3-4	≥5.0 x ULN	0%	<1%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	4%
Grados 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	2%	3%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grados 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%

ULN = límite superior del rango normal (por las siglas en inglés para upper limit of normal range).

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

Cambio en los Lípidos desde el Nivel Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 11 se muestran los cambios desde el valor basal a la semana 48 en el colesterol LDL (por las siglas en inglés para *low density lipoprotein*), colesterol no HDL (por las siglas en inglés para *high density lipoprotein*), colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Los cambios desde nivel basal a la semana 96 fueron similares a los observados a la semana 48.

Para 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) favoreció a los grupos de tratamiento de doravirina. Se especificaron previamente las comparaciones entre LDL y no-HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina para ambos parámetros.

Tabla 11: 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 NRTI Una vez al día	DRV+r +2 NRTI Una vez al día	DELSTRIGO Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 320	N = 311	N = 320	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

Información para Prescribir Amplia

Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
------------------------	-----	-----	-----	-----

Los sujetos con agentes hipolipemiantes a nivel basal 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 sujetos que iniciaron un agente hipolipemiante a nivel basal después del nivel basal 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 y 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: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.

Cambio en Lípidos desde el Nivel Basal

Cambios desde el nivel basal a la semana 24 en colesterol LDL (LDL-C, por las siglas en inglés para *LDL-cholesterol*), colesterol no-HDL (Non-HDL-C, por las siglas en inglés para *Non HDL-cholesterol*), colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL se muestran en la Tabla 12. Se demostró que el cambio inmediato a DELSTRIGO en el día 1 del Estudio fue superior en comparación con la continuación con un esquema de PI potenciado por ritonavir, según lo evaluado por los cambios promedio desde el nivel basal en LDL-C en ayunas y Non-HDL-C en ayunas en la semana 24 en cada grupo de tratamiento. No se ha demostrado el beneficio clínico de estos hallazgos.

Tabla 12: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayunas en Sujetos Adultos, con Supresión Viroológica en DRIVE-SHIFT (semana 24)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio	DELSTRIGO (Semana 0-24) Una Vez al Día N=244		PI +ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Estimaciones 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	-

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

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

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

† Sin especificación previa para la prueba de hipótesis.

Información para Prescribir Amplia

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 (RHD, por las siglas en inglés para *recommended human dose*), 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 después de 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 RHD.

Lamivudina

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

Información para Prescribir Amplia

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 RDH.

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.

Información para Prescribir Amplia

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 menores 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 (BMD) (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes ocurrió a exposiciones ≥ 5 veces la exposición en pacientes pediátricos o adultos; la toxicidad ósea se produjo en monos jóvenes infectados a exposiciones muy altas después de la administración subcutánea (≥ 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 BMD.

XIII. Dosis y Vía de Administración

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

Dosis y Administración

La dosis recomendada de DELSTRIGO es de una tableta tomada oralmente una vez al día con o sin alimentos y debe ser tragada entera.

Ajuste de dosis

Si DELSTRIGO se administra concomitantemente con rifabutina, se debe aumentar la dosis de doravirina a 100 mg dos veces al día. Esta dosis se alcanza mediante la adición de una tableta de doravirina (PIFELTRO, como agente único) de 100 mg, debe tomarse aproximadamente con 12 horas de diferencia de la dosis de DELSTRIGO (ver *Interacciones Medicamentosas y de Otro Género*).

No se ha evaluado la administración concomitante de doravirina con otros inductores moderados del CYP3A, pero se esperan disminuciones en las concentraciones de doravirina. Si no se puede evitar la administración concomitantemente con otros inductores moderados de CYP3A (p. ej., dabrafenib, lesinurad, bosentán,

Información para Prescribir Amplia

tioridazina, nafcilina, modafinilo, telotristat de etilo), se debe tomar una tableta de doravirina (PIFELTRO) de 100 mg al día, aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO (ver *Interacciones Medicamentosas y de Otro Género*).

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar su dosis de DELSTRIGO y han transcurrido menos de 12 horas desde la última dosis programada, deberá tomar DELSTRIGO lo antes posible y se debe retomar el horario normal de dosificación. Si el paciente olvida una dosis de DELSTRIGO y han transcurrido menos más de 12 horas desde la última dosis programada 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

Se dispone de datos limitados 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, como disminución de la función renal (ver *Precauciones Generales*).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de DELSTRIGO en adultos con depuración de creatinina (CrCl) estimada de ≥ 50 mL/min.

El tratamiento con DELSTRIGO no se debe ser iniciar en pacientes con CrCl estimada < 50 mL/min (ver *Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia*). Se debe discontinuar el tratamiento con DELSTRIGO si la CrCl estimada disminuye a menos de 50 mL/min (ver *Precauciones Generales*). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren ajustes en el rango de dosis para lamivudina y tenofovir DF que no se puede conseguir con tabletas de combinación (ver *Farmacocinética y Farmacodinamia*).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado el uso de doravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se desconoce si la exposición a doravirina aumentará en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, se deben tomar precauciones cuando se

Información para Prescribir Amplia

administre DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Farmacocinética y Farmacodinamia*).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de DELSTRIGO en niños menores de 12 años con un peso menor de 35 kg.

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 debe monitorear al paciente y aplicar tratamiento de apoyo estándar según sea necesario.

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 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 10% de la dosis de tenofovir administrada.

XV. Presentación

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

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 25° C.

Consérvese el frasco bien cerrado.

XVII. Leyendas de Protección

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo ni lactancia.

Información para Prescribir Amplia

Para su administración a menores de 18 años, consulte a su médico.

Este producto contiene lactosa.

Este medicamento puede producir somnolencia y disminución del estado de alerta. Se debe evaluar la capacidad de conducir vehículos automotores u operar maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y aquimsd.mexico@msd.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Representante legal en México:

Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.

Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 264M2019 SSA IV

Bundle ID: B000001289