

Material exclusivo para cuerpo Médico

1. INDICACIONES Y USO

DELSTRIGO® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina, lamivudina o tenofovir.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

DELSTRIGO es un producto de combinación de dosis fija que contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo (tenofovir DF).

2.2 Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de DELSTRIGO en adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Dosis Omitida

Si el paciente omite una dosis de DELSTRIGO, debe tomar DELSTRIGO tan pronto como sea posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis al mismo tiempo y en su lugar deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

2.3 Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de DELSTRIGO en pacientes menores de 18 años de edad)].

2.4 Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible 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 a la de pacientes adultos más jóvenes. [Ver *Uso en Poblaciones Específicas (6.4)*]. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.

2.5 Insuficiencia Renal

Debido a que DELSTRIGO es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir DELSTRIGO [ver *Advertencias y Precauciones (4.2)*, *Uso en Poblaciones Específicas (6.5)*].

2.6 Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) [ver *Uso en Poblaciones Específicas (6.6)*].

2.7 Administración Conjunta con Rifabutina

Si DELSTRIGO se administra de forma conjunta con rifabutina, deberá tomarse una tableta de doravirina (PIFELTRO) aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO [ver *Interacciones Farmacológicas y otras formas de interacción (5.2)*].

3. CONTRAINDICACIONES

DELSTRIGO no debe administrarse de forma conjunta con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 CYP3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de DELSTRIGO

- los anticonvulsivos carbamacepina, oxcarbacepina, fenobarbital, fenitoína
- el inhibidor del receptor de andrógenos enzalutamida
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- el agente citotóxico mitotano
- la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

DELSTRIGO está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a lamivudina.

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

4.1 Exacerbación Aguda Grave de Hepatitis B en Pacientes Coinfectados con VIH-1 y VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben ser analizados para detectar la presencia de VHB (Virus de Hepatitis B) antes de iniciar tratamiento antiretroviral. DELSTRIGO no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por VHB, y no se han establecido la seguridad y eficacia de DELSTRIGO en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes coinfectados con VHB y VIH-1 y han suspendido la administración de lamivudina o tenofovir DF, dos de los componentes de DELSTRIGO. Es necesario supervisar de cerca a los pacientes coinfectados 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.

4.2 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 Farmacológicas y otras formas de interacción (5.1)*]. 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 para 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, incluyendo los pacientes que experimentaron previamente eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se recomienda evaluar la depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosa en orina y proteína urinaria 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 no se puede lograr un ajuste del intervalo de dosis requerido para lamivudina y tenofovir DF con la tableta de combinación de dosis fija [ver *Uso en Poblaciones Específicas (6.5)*].

4.3 Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al prescribir DELSTRIGO con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina [ver *Contraindicaciones (3)*, *Interacciones Farmacológicas y otras formas de interacción (5.2)*].

4.4 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*) e incrementos 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 sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

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 fracturas. Debe considerarse la evaluación de la BMD 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 benéfica para todos los pacientes. Si se sospecha de anomalías 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. 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.

4.5 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 Administración (2.7) e Interacciones Farmacológicas y otras formas de interacción (5.2)*].

4.6 Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antiretroviral combinada. Durante la fase inicial del tratamiento de combinación antiretroviral, 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 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.

4.7 Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

5.1 Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que lamivudina y tenofovir son eliminados principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la administración concomitante de DELSTRIGO con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede incrementar las concentraciones séricas de lamivudina, tenofovir y/u otros fármacos eliminados por vía renal. Algunos ejemplos de fármacos que son eliminados mediante secreción tubular activa incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y dosis altas o múltiples AINEs [ver *Advertencias y Precauciones (4.2)*].

5.2 Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina es metabolizada principalmente por CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La administración concomitante 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 (3)* y *Advertencias y Precauciones (4.3)*]. La administración conjunta 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 1 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 *Advertencias y Precauciones (4.5)*].

Tabla 1: Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Interacciones Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis o en el Régimen con Base en los Estudios de Interacción Farmacológica o Interacción Prevista

Clase de Fármaco Concomitante: Nombre del fármaco	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 conjuntamente con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO [ver <i>Dosis y Administración (2.7)</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 DELSTRIGO (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ajuste de la dosis de doravirina cuando DELSTRIGO se administra en conjunto con agentes antifúngicos azólicos.

Agentes Antivirales para Hepatitis C		
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.
Otros Agentes		
sorbitol	↓ lamivudina	La administración conjunta de dosis únicas de lamivudina y sorbitol resultó en una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en las exposiciones a lamivudina. Cuando sea posible, evitar el uso de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.
↑ = incremento, ↓ = 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.		

5.3 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 la dosis para ninguno de estos: antiácido que contiene hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinil estradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam o elbasvir/grazoprevir.

No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administra DELSTRIGO en conjunto con buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamil, 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.

6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

6.1 Embarazo

Registro de Antiretrovirales en el Embarazo

A fin de monitorear los desenlaces materno-fetales de pacientes embarazadas expuestas a DELSTRIGO, se ha establecido un Registro internacional de Antiretrovirales en el Embarazo (APR, por sus siglas en inglés, *Antiretroviral Pregnancy Registry*).

Resumen del Riesgo

No hay información adecuada disponible en humanos para establecer si DELSTRIGO representa un riesgo para el desenlace del embarazo. No se ha evaluado el uso de doravirina en mujeres durante el embarazo; sin embargo, el uso de lamivudina y tenofovir DF durante el embarazo se ha evaluado en un número limitado de mujeres reportadas al APR.

Doravirina: Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos a exposiciones de hasta aproximadamente 9 veces (ratas) y 8 veces (conejos) la exposición en humanos a la dosis recomendada en humanos (RHD, por las siglas en inglés para *recommended human dose*) no indicaron efectos dañinos de doravirina con respecto al embarazo o al desarrollo embriofetal.

Lamivudina: Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos no mostraron evidencia de teratogenicidad. Se observó evidencia de embrioletalidad temprana en el conejo a niveles de exposición similares a los observados en humanos, pero no hubo indicios de este efecto en la rata a niveles de exposición hasta 32 veces los de la RHD.

Tenofovir DF: Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta 14 y 19 veces la RHD con base en las comparaciones del área de superficie corporal y no revelaron daños al feto.

Información en Humanos

Doravirina: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con doravirina en mujeres embarazadas.

Lamivudina: El APR ha recibido un total de más de 12,000 reportes prospectivos con información de seguimiento de una posible exposición a regímenes que contienen lamivudina; más de 5,400 reportes en el primer trimestre; más de 5,500 reportes en el segundo trimestre; y más de 1,800 reportes en el tercer trimestre. Ocurrieron defectos de nacimiento en 151 de 5,008 (3.0%, IC del 95%: 2.6% a 3.5%) nacidos vivos para regímenes que contenían lamivudina (exposición en el primer trimestre); y 210 de 7,356 (2.9%, IC del 95%: 2.5% a 3.3%) nacidos vivos para regímenes que contenían lamivudina (exposición en el segundo/tercer trimestre). Entre las madres embarazadas en la población de referencia de EUA, la tasa de fondo de defectos de nacimiento es de 2.7%. No hubo asociación entre lamivudina y defectos de nacimiento en general observados en el APR.

Tenofovir DF: El APR ha recibido un total de más de 5,500 reportes prospectivos con información de seguimiento de una posible exposición a regímenes que contenían tenofovir disoproxil; más de 3,900 reportes en el primer trimestre; más de 1,000 reportes en el segundo trimestre; y más de 500 reportes en el tercer trimestre. Ocurrieron defectos de nacimiento en 82 de 3,535 (2.3%, IC del 95%: 1.9% a 2.9%) nacidos vivos para regímenes que contenían TDF (exposición en el primer trimestre); y 35 de 1,570 (2.2%, IC del 95%: 1.6% a 3.1%) nacidos vivos para regímenes que contenían TDF (exposición en el segundo/tercer trimestre). Entre las madres embarazadas en la población de referencia de EUA, la tasa

de fondo de defectos de nacimiento es de 2.7%. No hubo asociación entre tenofovir y defectos de nacimiento en general observados en el APR.

6.2 Madres en Periodo de Lactancia

Resumen del Riesgo

Los estudios en humanos han demostrado que tanto lamivudina como tenofovir se excretan en la leche humana. Se desconoce si doravirina se excreta en la leche materna. Debido al potencial de transmisión del VIH-1 y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe instruir a las madres para que no amamenten si están recibiendo DELSTRIGO.

Información

Información en Humanos

Lamivudina: La lamivudina se excreta en la leche materna humana.

Tenofovir DF: Las muestras de leche materna obtenidas de 5 madres infectadas con VIH-1 en la primera semana postparto muestran que tenofovir se excreta en la leche humana. Se desconoce el impacto de esta exposición en los bebés amamantados al seno materno.

Información en Animales

Doravirina: Doravirina se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia después de la administración oral (450 mg/kg/día) desde el día 6 de gestación hasta el día 14 de lactancia, con concentraciones en la leche aproximadamente 1.5 veces las concentraciones plasmáticas maternas observadas 2 horas después de la dosis en el día 14 de lactancia.

6.3 Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de DELSTRIGO en pacientes menores de 18 años de edad.

6.4 Uso en Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y más. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.

6.5 Insuficiencia Renal

Debido a que DELSTRIGO es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir DELSTRIGO [ver *Advertencias y Precauciones (4.2)*].

6.6 Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis de DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia de Estudios Clínicos

Estudios Clínicos en Adultos sin Experiencia Previa con Antiretrovirales

La evaluación de seguridad de DELSTRIGO en sujetos sin experiencia previa de tratamiento con antiretrovirales, infectados con VIH-1, se basa en el análisis de información durante 96 semanas de dos estudios Fase 3, aleatorizados, internacionales, multicéntricos, doble ciego, con control activo (DRIVE-FORWARD [Protocolo 018] y DRIVE-AHEAD [Protocolo 021]), y está respaldada con la información de un estudio Fase 2b aleatorizado, internacional, multicéntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 007 [P007]).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron ya sea 100 mg de PIFELTRO (n=383) u 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC). En la Semana 96, el 2% en el grupo de PIFELTRO y el 3% en el grupo DRV+r tuvieron eventos adversos que llevaron a la discontinuación del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron ya sea DELSTRIGO (n=364) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). Para la Semana 96, 3% en el grupo de DELSTRIGO y 7% en el grupo EFV/FTC/TDF tuvieron eventos adversos que llevaron a la discontinuación del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas Durante el Tratamiento, de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en $\geq 2\%$ de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	DELSTRIGO Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	2%	2%	1%	<1%

Sistema nervioso Mareo	<1%	<1%	1%	6%
Trastornos psiquiátricos Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
Trastornos de la piel Erupción cutánea	<1%	<1%	<1%	5%
NRTI = inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa. Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de laboratorio seleccionadas Grado 2 a 4 (que representan un grado de empeoramiento desde el valor basal), que fueron tratados con PIFELTRO o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o con DELSTRIGO o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de 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 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs 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%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o incremento >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o incremento ≥1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
Aspartato aminotransferasa (UI/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 (UI/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)					

**DELSTRIGO™ (doravirina, lamivudina,
y fumarato de tenofovir disoproxilo)
Tableta**

LPI-MK1439A-T-062020

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 (UI/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: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.					

Cambio en los Lípidos desde el Valor Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Los cambios desde el nivel basal en la Semana 96 fueron similares a los observados en la Semana 48.

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

Tabla 4: Cambio Promedio desde el Valor Basal en Lípidos en Ayuno en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO +2 NRTIs Una vez al día N = 320	DRV+r +2 NRTIs 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 sujetos con agentes reductores de lípidos a nivel basal fueron excluidos 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 reductor de lípidos post basal que tuvieron su último valor de tratamiento en ayuno (antes de comenzar con el agente) fueron llevados hacia adelante a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO n=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: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Eventos Adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, en la Tabla 5 se presenta el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48. Una menor proporción estadísticamente significativa 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 pre-especificadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y alteración de los sentidos. En la Semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue de 26% (96/364) en el grupo DELSTRIGO y de 59% (213/364) en el grupo EFV/FTC/TDF.

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

	DELSTRIGO Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día	Diferencia del Tratamiento (DELSTRIGO -EFV/FTC/TDF) Estimado (IC del 95%)*	Valor de P de Dos Colas
	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/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps [†]
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps [†]
*Los ICs del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para pruebas estadísticas.				

Descontinuación debida a Eventos Adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios sin experiencia previa con el tratamiento (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción menor estadísticamente significativa 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 de EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

Estudios Clínicos en Sujetos 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 de un régimen basal consistente en dos NRTIs en combinación con un inhibidor de proteasa (PI, por sus siglas en inglés, *protease inhibitor*) reforzado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir reforzado con cobicistat, o un inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa (NNRTI, por sus siglas en inglés, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) a DELSTRIGO. De manera general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de sujetos sin antecedentes de tratamiento antiretroviral.

Cambio en Lípidos desde el Nivel Basal

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el nivel basal a la Semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a DELSTRIGO en el día 1 del Estudio fue superior a la continuación del régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios promedios desde el nivel basal en C-LDL en ayuno y colesterol no HDL en ayuno en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. No se ha demostrado el beneficio de estos hallazgos.

Tabla 6: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayuno 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		Estimación de la Diferencia
	Basal	Cambio	Basal	Cambio	Diferencia (IC del 95%)
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	-

Los sujetos con agentes reductores de lípidos a nivel basal fueron excluidos de estos análisis (DELSTRIGO n=26 y PI+ritonavir n=13).

Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos post-basal tuvieron su último valor en ayuno y bajo tratamiento (antes de comenzar el agente) fueron llevados hacia adelante (DELSTRIGO n=4 y PI+ritonavir n=2).

*El valor de p para la prueba de la hipótesis pre-especificada para la diferencia del tratamiento fue de <0.0001.

[†]No pre-especificado para prueba de hipótesis.

7.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

No hay información disponible posterior a la comercialización para DELSTRIGO. Consulte la información para prescribir completa de lamivudina y tenofovir DF.

8. SOBREDOSIS

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis con DELSTRIGO. En caso de sobredosis, el paciente deberá ser monitorizado y se administrará el tratamiento de apoyo estándar que 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: El 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.

**DELSTRIGO™ (doravirina, lamivudina,
y fumarato de tenofovir disoproxilo)**
Tableta

LPI-MK1439A-T-062020

9. DISPONIBILIDAD

DESLTRIGO® está disponible en frascos por 30 tabletas

Registro Sanitario No. INVIMA2021M-0020037