

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DELSTRIGO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Delstrigo comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto contiene 8,6 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Delstrigo está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), lamivudina o tenofovir (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Delstrigo también está indicado para el tratamiento de adolescentes a partir de 12 años, con un peso de al menos 35 kg, que estén infectados con el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a ITINN, lamivudina o tenofovir y que han experimentado toxicidades que impidan el uso de otros tratamientos que no contengan tenofovir disoproxilo (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de Delstrigo 100/300/245 mg es de un comprimido administrado por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

Ajuste de la dosis

Si se administra Delstrigo junto con rifabutina, se debe aumentar la dosis de doravirina a 100 mg dos veces al día. Esta dosis se alcanza añadiendo un comprimido de doravirina de 100 mg (como fármaco único), para tomarse aproximadamente con 12 horas de diferencia de la dosis de Delstrigo (ver sección 4.5).

No se ha evaluado la administración de doravirina junto con otros inductores moderados de CYP3A,

pero se esperan disminuciones en las concentraciones de doravirina. Si no se puede evitar la administración junto con otros inductores moderados de CYP3A (p.ej., dabrafenib, lesinurad, bosentán, tioridazina, nafcilina, modafinilo, telotristat de etilo), se debe tomar un comprimido diario de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 horas después de la dosis de Delstrigo (ver sección 4.5).

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida una dosis de Delstrigo y han transcurrido menos de 12 horas desde la última dosis programada, deberá tomar Delstrigo lo antes posible y proseguir con el tratamiento de la manera habitual. Si el paciente olvida una dosis de Delstrigo y han transcurrido más de 12 horas desde la última dosis programada, no deberá tomar la dosis olvidada y en su lugar esperará a tomar la siguiente dosis a la hora programada de manera habitual. El paciente no debe tomar 2 dosis al mismo tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos limitados sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxilo en pacientes a partir de 65 años. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada necesiten una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes (ver sección 5.2). Se aconseja especial atención en este grupo de edad debido a los cambios asociados a la edad, como disminución de la función renal (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Delstrigo en adultos con un aclaramiento de creatinina (CrCl) estimado ≥ 50 mL/min.

El tratamiento con Delstrigo no se debe iniciar en pacientes con un CrCl estimado < 50 mL/min (ver las secciones 4.4 y 5.2). Se debe suspender el tratamiento con Delstrigo si el CrCl estimado desciende por debajo de 50 mL/min (ver sección 4.4). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo de dosis de lamivudina y tenofovir disoproxilo que no se puede conseguir con el comprimido de la combinación (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo 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 aconseja tener precaución cuando se administre doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Delstrigo en niños menores de 12 años o con un peso inferior a 35 kg.

Forma de administración

Delstrigo se debe tomar por vía oral, una vez al día con o sin alimentos y se debe tragar entero (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicada la administración junto con medicamentos que sean inductores potentes de las enzimas del citocromo P450 CYP3A, ya que se espera que se produzcan descensos significativos de las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que podría reducir la eficacia de Delstrigo (ver las secciones 4.4 y 4.5). Estos medicamentos son, entre otros, los siguientes:

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

- mitotano
- enzalutamida
- lumacaftor

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sustituciones de ITINN y uso de doravirina

No se ha evaluado el uso de doravirina en pacientes con fracaso virológico previo a cualquier otro tratamiento antirretroviral. Las mutaciones asociadas a ITINN detectadas en la selección formó parte de los criterios de exclusión en los estudios de fase 2b/3. No se ha establecido un punto de inflexión de la disminución de la sensibilidad, obtenida con distintas sustituciones de ITINN, que se asocie a una disminución de la eficacia clínica (ver sección 5.1). No hay suficiente evidencia clínica para confirmar el uso de doravirina en pacientes infectados con el VIH-1 con evidencia de resistencia a ITINNs.

Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB

En todos los pacientes infectados por el VIH-1 se debe analizar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral.

Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (p. ej., con descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB, y que han interrumpido el tratamiento con lamivudina o tenofovir disoproxil, dos de los componentes de Delstrigo. Los pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB deben tener una vigilancia estrecha con seguimiento tanto clínico como analítico durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con Delstrigo. Si procede, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la hepatitis B, de manera especial en pacientes con hepatopatía avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal de nueva aparición o agravamiento de la insuficiencia renal ya existente

Se ha notificado insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), con el uso de tenofovir disoproxil, un componente de Delstrigo.

Se debe evitar el tratamiento con Delstrigo con el uso simultáneo o reciente de medicamentos nefrotóxicos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINEs] en dosis altas o múltiples) (ver sección 4.5). Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras iniciar tratamiento con AINEs a dosis altas o múltiples en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir disoproxil. Algunos pacientes precisaron hospitalización y tratamiento de sustitución 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 incitar a una evaluación de la función renal en los pacientes de riesgo.

Se recomienda evaluar el CrCl estimado en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según proceda clínicamente durante el tratamiento con Delstrigo. En pacientes con riesgo de disfunción renal, incluidos los que hayan experimentado acontecimientos renales con anterioridad mientras recibían adefovir dipivoxilo, se recomienda evaluar el CrCl estimado, el fósforo sérico, la glucosa en orina y las proteínas en orina antes de iniciar el tratamiento con Delstrigo y realizar controles más frecuentes de la función renal según proceda, dependiendo de la situación médica del paciente durante el tratamiento con Delstrigo.

Lamivudina y tenofovir disoproxil se excretan de forma principal por el riñón. Se debe interrumpir el tratamiento con Delstrigo si el CrCl estimado desciende por debajo de 50 mL/min, ya que no se podrá lograr el ajuste necesario del intervalo de dosis de lamivudina y tenofovir disoproxil con el comprimido de combinación de dosis fijas (ver sección 4.2).

Pérdida de hueso y defectos de la mineralización

Densidad mineral ósea

En ensayos clínicos realizados en adultos infectados por VIH-1, tenofovir disoproxilo se asoció con reducciones ligeramente mayores de la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con respecto a los medicamentos de comparación. Las concentraciones séricas de hormona paratiroidea y de 1,25 vitamina D fueron también mayores en los pacientes que recibieron tenofovir disoproxilo.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las reducciones más pronunciadas de la DMO se observaron en pacientes tratados con tenofovir disoproxilo como parte de un tratamiento que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado.

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

Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir disoproxilo en la DMO y los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el futuro riesgo de fracturas. Se debe considerar la evaluación de la DMO en los pacientes adultos infectados por el VIH-1 con antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de hueso. Aunque no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, este tipo de suplementos podrían ser beneficiosos en todos los pacientes. Si se sospechan anomalías óseas, se deberá realizar una exploración apropiada.

Defectos de mineralización

Se han notificado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir al riesgo de fracturas, en asociación con el uso de tenofovir disoproxilo. También se han notificado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Se debe considerar la aparición de hipofosfatemia y osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal en pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o agravados durante el tratamiento con medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo (ver sección 4.4).

Administración junto con otros antivirales

No se debe administrar doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo junto con otros medicamentos que contengan lamivudina, ni con medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida, ni con adefovir dipivoxilo (ver sección 4.5). No se debe administrar doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo junto con doravirina a menos que sea necesario para ajustar la dosis (p. ej., con rifabutina) (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Uso con inductores de CYP3A

Se debe tener precaución al prescribir doravirina con medicamentos que puedan reducir la exposición de doravirina (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha notificado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con tratamiento antirretroviral de combinación. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral de combinación, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde, pueden presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas inactivas o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que precise una evaluación más detallada y tratamiento.

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

Lactosa

Delstrigo contiene lactosa monohidrato.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de

absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Delstrigo es una pauta posológica completa para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por consiguiente, Delstrigo no se debe administrar junto con otros antirretrovirales. No se facilita información sobre las posibles interacciones farmacológicas con otros antirretrovirales. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Delstrigo contiene doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxilo, por lo que cualquier interacción conocida de estos medicamentos individualmente se aplica a Delstrigo y se presentan en la Tabla 1.

Efectos de otros medicamentos sobre doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxilo

Doravirina

Doravirina se metaboliza de manera principal por CYP3A y se espera que los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A afecten al aclaramiento de doravirina (ver sección 5.2).

Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar junto con medicamentos que sean inductores potentes de las enzimas CYP3A, ya que se espera que se produzcan descensos importantes de las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que podría reducir la eficacia de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo (ver las secciones 4.3 y 5.2).

La administración junto con rifabutina, inductor moderado de CYP3A, redujo las concentraciones de doravirina (ver Tabla 1). Cuando se administre Delstrigo junto con rifabutina, se debe administrar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 horas después de la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la administración de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo junto con otros inductores moderados de CYP3A, pero se esperan disminuciones en las concentraciones de doravirina. Si no se puede evitar la administración junto con otros inductores moderados de CYP3A (p. ej., dabrafenib, lesinurad, bosentán, tioridazina, nafcilina, modafinilo, telotristat de etilo), se debe administrar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 horas después de la administración de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo (ver sección 4.2).

La administración de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo junto con medicamentos que son inhibidores de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de doravirina. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis de doravirina cuando se administre junto con inhibidores de CYP3A.

Lamivudina

Dado que lamivudina se elimina de forma principal por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa (ver sección 5.2), la administración de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo junto con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de lamivudina.

Tenofovir disoproxilo

Dado que tenofovir se elimina de forma principal por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa (ver la sección 5.2), la administración de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo junto con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa a través de OAT1, OAT3 o MRP4 puede aumentar las concentraciones séricas de tenofovir.

Debido al componente tenofovir disoproxilo de la combinación doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo, se debe evitar el uso simultáneo de este medicamento con medicamentos nefrotóxicos o que se hayan tomado de manera reciente. Algunos ejemplos son, entre otros, aciclovir, cidofovir,

ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y AINEs en dosis altas o múltiples (ver sección 4.4).

Efectos de doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxilo sobre otros medicamentos

Doravirina

No es probable que doravirina, en dosis de 100 mg una vez al día, tenga un efecto clínicamente importante en las concentraciones plasmáticas de medicamentos que dependan de proteínas transportadoras para su absorción y/o eliminación o que se metabolicen mediante enzimas CYP.

Sin embargo, la administración de doravirina junto con midazolam, un sustrato de CYP3A sensible, dio lugar a una disminución del 18% en la exposición de midazolam, lo que indica que doravirina puede ser un inductor débil de CYP3A. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre doravirina junto con medicamentos que son sustratos de CYP3A sensibles que también tengan un margen terapéutico estrecho (p. ej., tacrolimus y sirolimus).

Lamivudina

Lamivudina no inhibe ni induce las enzimas CYP.

Tenofovir

De acuerdo con los resultados de experimentos *in vitro* y la vía de eliminación conocida de tenofovir, la posibilidad de interacciones mediadas por el CYP entre tenofovir y otros medicamentos es pequeña.

Tabla de interacciones

En la Tabla 1 se muestran las interacciones conocidas y otras interacciones posibles de medicamentos con los componentes individuales de Delstrigo, pero no están todas incluidas (el aumento se indica como ↑, la disminución se indica como ↓ y la ausencia de cambios se indica como ↔). Para conocer las interacciones posibles de medicamentos con tenofovir disoproxilo o lamivudina, (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 1: Interacciones entre los componentes individuales de Delstrigo y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica	Efectos en el cociente de medias geométricas de las concentraciones de medicamento (IC del 90 %)*	Recomendación relativa a la administración conjunta con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo
Medicamentos reductores de la acidez		
antiácidos (aluminio e hidróxido de magnesio en suspensión oral) (20 mL DU, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{máx} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	No es necesario ajustar la dosis.
pantoprazol (40 mg UD, doravirina 100 mg DU)	↓ doravirina AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{máx} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	No es necesario ajustar la dosis.
omeprazol	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.

Medicamento por área terapéutica	Efectos en el cociente de medias geométricas de las concentraciones de medicamento (IC del 90 %)*	Recomendación relativa a la administración conjunta con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina		
lisinopril	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↔ lisinopril	No es necesario ajustar la dosis.
Antiandrógenos		
enzalutamida	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
Antibióticos		
nafcilina	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	Se debe evitar la administración de forma conjunta. Si no se puede evitar la administración de forma conjunta, se debe tomar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, de manera aproximada 12 horas después de la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato.
Anticonvulsivos		
carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
Antidiabéticos		
metformina (1000 mg DU, doravirina 100 mg UD)	↔ metformina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{máx} 0,94 (0,86; 1,03)	No es necesario ajustar la dosis.
canagliflozina liraglutida sitagliptina	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↔ canagliflozina ↔ liraglutida ↔ sitagliptina	No es necesario ajustar la dosis.
Antidiarreicos		
telotristat de etilo	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	Se debe evitar la administración de forma conjunta. Si no se puede evitar la administración de forma conjunta, se debe tomar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, de manera aproximada 12 horas después de la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato.

Medicamento por área terapéutica	Efectos en el cociente de medias geométricas de las concentraciones de medicamento (IC del 90 %)*	Recomendación relativa a la administración conjunta con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato
Antigotosos y medicamentos uricosúricos		
lesinurad	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	Se debe evitar la administración de forma conjunta. Si no se puede evitar la administración de forma conjunta, se debe tomar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, de manera aproximada 12 horas después de la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato.
Antimicrobianos		
rifampicina en dosis única (600 mg DU, doravirina 100 mg DU) rifampicina en dosis múltiples (600 mg UD, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{máx} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirina AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{máx} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
rifapentina	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
rifabutinina (300 mg UD, doravirina 100 mg DU)	↓ doravirina AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{máx} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Inducción de CYP3A)	Si se administra doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato junto con rifabutinina, se debe tomar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, de manera aproximada 12 horas después de la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato.
Antineoplásicos		
mitotano	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
Antipsicóticos		
tioridazina	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	Se debe evitar la administración de forma conjunta. Si no se puede evitar la administración de forma conjunta, se debe tomar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, de manera aproximada 12 horas después de la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato.

Medicamento por área terapéutica	Efectos en el cociente de medias geométricas de las concentraciones de medicamento (IC del 90 %)*	Recomendación relativa a la administración conjunta con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato
Antifúngicos azólicos		
ketoconazol (400 mg UD, doravirina 100 mg DU)	↑ doravirina AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{máx} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Inhibición de CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Antagonistas del calcio		
diltiazem verapamilo	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Tratamiento de la fibrosis quística		
lumacaftor	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
Antagonistas del receptor de endotelina		
bosentán	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	Se debe evitar la administración de forma conjunta. Si no se puede evitar la administración de forma conjunta, se debe tomar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, de manera aproximada 12 horas después de la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato.
Antivirales contra la hepatitis C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg de elbasvir UD + 200 mg de grazoprevir UD, doravirina 100 mg UD)	↑ doravirina AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{máx} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Inhibición de CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{máx} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{máx} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	No es necesario ajustar la dosis.

Medicamento por área terapéutica	Efectos en el cociente de medias geométricas de las concentraciones de medicamento (IC del 90 %)*	Recomendación relativa a la administración conjunta con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg de ledipasvir DU + 400 mg de sofosbuvir DU, doravirina 100 mg DU)	↑ doravirina AUC 1,15 (1,07; 1,24) C _{máx} 1,11 (0,97; 1,27) C ₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C _{máx} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C _{máx} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C _{máx} 1,03 (0,97; 1,09) Previsto: ↑ tenofovir	Se debe vigilar a los pacientes que reciben doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo junto con ledipasvir/sofosbuvir por si presentan reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo.
sofosbuvir/velpatasvir	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↔ doravirina ↑ tenofovir	Se debe vigilar a los pacientes que reciben doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo junto con sofosbuvir/velpatasvir por si presentan reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo.
sofosbuvir	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.
daclatasvir	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir +/- ritonavir	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A por ritonavir)	No es necesario ajustar la dosis.
dasabuvir	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.

Medicamento por área terapéutica	Efectos en el cociente de medias geométricas de las concentraciones de medicamento (IC del 90 %)*	Recomendación relativa a la administración conjunta con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo
glecaprevir, pibrentasvir	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
ribavirina	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.
Suplementos a base de plantas medicinales		
hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
Antivirales contra el VIH		
tenofovir disoproxilo (300 mg UD, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{máx} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	No es necesario ajustar la dosis.
lamivudina + tenofovir disoproxilo (300 mg de lamivudina DU + 245 mg de tenofovir disoproxilo DU, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{máx} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{máx} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{máx} 1,17 (0,96; 1,42)	No es necesario ajustar la dosis.
Inmunodepresores		
tacrolimus sirolimus	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↔ doravirina ↓ tacrolimus, sirolimus (Inducción de CYP3A)	Controlar las concentraciones en sangre de tacrolimus y sirolimus ya que es posible que sea necesario ajustar la dosis de estos medicamentos.

Medicamento por área terapéutica	Efectos en el cociente de medias geométricas de las concentraciones de medicamento (IC del 90 %)*	Recomendación relativa a la administración conjunta con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo
Inhibidores de cinasas		
dabrafenib	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	Se debe evitar la administración de forma conjunta. Si no se puede evitar la administración de forma conjunta, se debe tomar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, de manera aproximada 12 horas después de la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo.
Misceláneo		
solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudina	Dosis única de lamivudina 300 mg en solución oral lamivudina AUC ↓ 14%; 32%; 35% C _{máx} ↓ 28%; 52%; 55%	Cuando sea posible, evite la administración de forma crónica de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo junto con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes que actúen osmóticamente (p. ej., xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considere realizar un control más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración de forma conjunta de forma crónica.
Analgésicos opiáceos		
metadona (20-200 mg UD en dosis individualizada, doravirina 100 mg UD)	↓ doravirina AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{máx} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadona AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{máx} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadona AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{máx} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	No es necesario ajustar la dosis.
buprenorfina naloxona	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Previsto: ↔ buprenorfina ↔ naloxona	No es necesario ajustar la dosis.
Anticonceptivos orales		
0,03 mg de etinil estradiol/ 0,15 mg de levonorgestrel DU, doravirina 100 mg UD	↔ etinil estradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{máx} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{máx} 0,96 (0,88; 1,05)	No es necesario ajustar la dosis.

Medicamento por área terapéutica	Efectos en el cociente de medias geométricas de las concentraciones de medicamento (IC del 90 %)*	Recomendación relativa a la administración conjunta con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato
norgestimato/etinil estradiol	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↔ norgestimato/etinil estradiol	No es necesario ajustar la dosis.
Psicoestimulantes		
modafinilo	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	Se debe evitar la administración de forma conjunta. Si no se puede evitar la administración de forma conjunta, se debe tomar una dosis diaria de 100 mg de doravirina, de manera aproximada 12 horas después de la dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato.
Sedantes e hipnóticos		
midazolam (2 mg DU, doravirina 120 mg UD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{máx} 1,02 (0,81; 1,28)	No es necesario ajustar la dosis.
Estatinas		
atorvastatina (20 mg DU, doravirina 100 mg UD)	↔ atorvastatina AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{máx} 0,67 (0,52; 0,85)	No es necesario ajustar la dosis.
rosuvastatina simvastatina	Interacción no estudiada con doravirina o con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato. Previsto: ↔ rosuvastatina ↔ simvastatina	No es necesario ajustar la dosis.
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = ausencia de cambios IC = intervalo de confianza; DU = dosis única; UD = una vez al día; DD = dos veces al día *AUC _{0-∞} para dosis únicas, AUC ₀₋₂₄ para una vez al día.		

4.6 Fertilidad, embarazo y 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 disoproxilato no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales

Para vigilar los resultados materno-fetales en pacientes embarazadas expuestas a antirretrovirales durante el embarazo, se ha establecido un registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales. Se recomienda a los médicos que incluyan a las pacientes en este registro.

Los estudios en animales con doravirina no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Los estudios realizados en animales con tenofovir disoproxilato no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Los estudios en animales con lamivudina mostraron un aumento de las muertes embrionarias precoces en conejos, pero no en ratas (ver sección 5.3). Se ha demostrado la transferencia placentaria de lamivudina en seres humanos. Lamivudina puede inhibir la replicación del ADN celular (ver sección 5.3). Se desconoce la trascendencia clínica de este hallazgo.

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

Lactancia

Se desconoce si doravirina se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que doravirina se excreta en la leche (ver sección 5.3).

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.

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

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de Delstrigo en la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de doravirina, lamivudina o tenofovir disoproxilato en la fertilidad con niveles de exposición superiores a la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Delstrigo puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado cansancio, mareo y somnolencia durante el tratamiento con Delstrigo (ver sección 4.8). Esto se debe tener en cuenta al evaluar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia que se consideraron posibles o probables relacionadas con doravirina fueron náuseas (4 %) y cefalea (3 %).

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas asociadas con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato

Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	neutropenia*, anemia*, trombocitopenia*

Frecuencia	Reacciones adversas
Muy raras	aplasia eritrocitaria pura*
Infecciones e infestaciones	
Raras	erupción pustular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	hipofosfatemia, hipocaliemia*
Raras	hipomagnesemia, acidosis láctica*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio ¹
Poco frecuentes	pesadilla, 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*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	alopecia*, erupción ⁸
Poco frecuentes	prurito
Raras	dermatitis alérgica, rosácea, angioedema*
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

Frecuencia	Reacciones adversas
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada ⁹
Poco frecuentes	aspartato aminotransferasa elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, hemoglobina disminuida
Raras	creatinfosfoquinasa en sangre elevada
<p>*Esta reacción adversa no se identificó como una reacción adversa asociada con doravirina a partir de los estudios clínicos de fase 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), pero está incluida en esta tabla como una reacción adversa descrita en la Ficha Técnica de 3TC y/o TDF. Se utilizó la categoría de frecuencia más alta notificada en la Ficha Técnica de 3TC o TDF.</p> <p>†Esta reacción adversa se puede producir como consecuencia de tubulopatía renal proximal. En ausencia de esta enfermedad, no se considera causalmente asociado con tenofovir disoproxilo.</p> <p>¹insomnio incluye: insomnio, insomnio inicial y trastorno del sueño</p> <p>²depresión incluye: depresión, estado de ánimo deprimido, depresión mayor y trastorno depresivo persistente</p> <p>³ansiedad incluye: ansiedad y trastorno de ansiedad generalizada</p> <p>⁴dolor abdominal incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen</p> <p>⁵molestia abdominal incluye: molestia abdominal y malestar epigástrico</p> <p>⁶heces blandas incluye: heces blandas y heces anormales</p> <p>⁷trastorno de la motilidad gastrointestinal incluye: trastorno de la motilidad gastrointestinal y movimientos intestinales frecuentes</p> <p>⁸erupción incluye: erupción, erupción macular, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción papular y urticaria</p> <p>⁹alanina aminotransferasa elevada incluye: alanina aminotransferasa elevada y lesión traumática hepatocelular</p>	

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede originar una reacción inflamatoria como consecuencia de infecciones oportunistas asintomáticas o residuales en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilo solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo, lo que incluye desenlaces mortales.

Población pediátrica

La seguridad de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo se evaluó hasta la semana 48 en un ensayo abierto (IMPACT 2014 (Protocolo 027)), en 45 pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años infectados por el VIH-1, virológicamente suprimidos o no tratados previamente. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue similar al de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

4.9 Sobredosis

Doravirina

No existe información sobre posibles síntomas agudos y signos de sobredosis con doravirina.

Lamivudina

Debido a que la cantidad de lamivudina eliminada mediante hemodiálisis (4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automatizada es insignificante, se desconoce si la

hemodiálisis continua proporcionaría un beneficio clínico en un episodio de sobredosis de lamivudina.

Tenofovir disoproxilo

Tenofovir disoproxilo se elimina de manera eficiente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción aproximado del 54 %. Después de una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo, una sesión de 4 horas de hemodiálisis permitió eliminar aproximadamente el 10 % de la dosis administrada de tenofovir.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH, código ATC: J05AR24

Mecanismo de acción

Doravirina

Doravirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 no nucleósido derivado de la piridinona e inhibe la replicación del VIH-1 mediante la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. Doravirina no inhibe las ADN polimerasas celulares α , β ni la ADN polimerasa γ mitocondrial del ser humano.

Lamivudina

Lamivudina es un análogo nucleósido. En el interior de la célula, lamivudina se fosforila a su metabolito activo 5'-trifosfato, lamivudina trifosfato (3TC-TP). El mecanismo de acción principal de 3TC-TP es la inhibición de la TI mediante la terminación de la cadena de ADN tras la incorporación del análogo nucleotídico.

Tenofovir disoproxilo

Tenofovir disoproxilo es un diéster fosfonato de un análogo nucleósido acíclico de la adenosina monofosfato. Tenofovir disoproxilo requiere una hidrólisis inicial del diéster para su conversión a tenofovir y posteriores fosforilaciones por acción de enzimas celulares para formar difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la TI del VIH-1 al competir con el sustrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato tras incorporarse al ADN formando parte de la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las ADN polimerasas α y β y la ADN polimerasa γ mitocondrial de mamíferos.

Actividad antiviral en cultivo celular

Doravirina

Doravirina mostró un valor de CE_{50} de $12,0 \pm 4,4$ nM frente a cepas de laboratorio naturales del VIH 1 cuando se analizó en presencia de suero humano normal al 100 % con células indicadoras de MT4-GFP. Doravirina mostró actividad antiviral frente a un amplio grupo de cepas primarias de VIH-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) con valores de CE_{50} comprendidos entre 1,2 nM y 10,0 nM. La actividad antiviral de doravirina no fue antagonista cuando se combinó con lamivudina y tenofovir disoproxilo.

Lamivudina

La actividad antiviral de lamivudina contra el VIH-1 se evaluó en una serie de estirpes celulares, como monocitos y células mononucleares de sangre periférica (CMSP), utilizando análisis de sensibilidad convencionales. Los valores de EC_{50} estuvieron en el intervalo de 0,003 a 15 microM (1 microM = 0,23 microgramos por mL). La mediana de los valores CE_{50} de lamivudina fueron de 60 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 35 nM (intervalo: 30 a 40 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM), 20 nM (intervalo: 3 a 40 nM), 30 nM (intervalo: 1 a 60 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 30 nM (intervalo: 3 a 70 nM) y 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM) frente a los virus de los subtipos A-G y el grupo O del VIH-1 (n=3 excepto n=2 para el subtipo B), respectivamente. La ribavirina (50 microM) utilizada en el tratamiento de la infección crónica por el VHC redujo la actividad anti-VIH-1 de lamivudina en 3,5 veces en las células MT-4.

Tenofovir disoproxilo

La actividad antiviral de tenofovir frente a cepas del VIH-1 aisladas en el laboratorio y en la práctica clínica se evaluó en estirpes celulares de linfoblastos T, monocitos/macrófagos primarios y linfocitos de sangre periférica. Los valores CE₅₀ de tenofovir estuvieron en el intervalo de 0,04-8,5 microM. Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivo celular frente a los subtipos A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE₅₀ variaron entre 0,5 y 2,2 microM).

Resistencia*En cultivo celular**Doravirina*

Se seleccionaron cepas resistentes a doravirina en cultivo celular a partir de VIH-1 natural de diferentes orígenes y subtipos, así como de VIH-1 resistente a ITINN. Las sustituciones de aminoácidos emergentes observadas en la TI fueron: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F. Las sustituciones V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L e Y318F confirieron una reducción de 3,4 a 70 veces de la sensibilidad a doravirina. Y318F en combinación con V106A, V106M, V108I y F227C proporcionó mayores descensos de la sensibilidad a doravirina que Y318F sola, que otorgó una reducción de 10 veces de la sensibilidad a doravirina. En el estudio *in vitro* no se seleccionaron mutaciones con resistencia a ITINN frecuentes (K103N, Y181C). La sustitución V106A (con la que se apreció una variación cercana a 19 veces) apareció como sustitución inicial en virus del subtipo B y las sustituciones V106A o M en virus de los subtipos A y C. Posteriormente, aparecieron sustituciones de F227(L/C/V) o L234I además de la sustitución V106 (mutaciones dobles que depararon una variación > 100 veces).

Lamivudina

Se han seleccionado variantes del VIH-1 resistentes a lamivudina en cultivo celular y en pacientes tratados con lamivudina. El análisis genotípico mostró que la resistencia se debía a una sustitución específica de aminoácidos en la TI del VIH-1 en el codón 184, con un cambio de metionina por isoleucina o valina (M184V/I).

Tenofovir disoproxilo

Las cepas del VIH-1 seleccionadas por tenofovir expresaron una sustitución K65R en la TI del VIH-1 y mostraron una disminución de la sensibilidad a tenofovir de 2-4 veces. Además, tenofovir seleccionó una sustitución K70E en la TI del VIH-1, lo que se asocia a una disminución de la sensibilidad a abacavir, emtricitabina, lamivudina y tenofovir a un nivel bajo.

*En ensayos clínicos**Pacientes adultos no tratados previamente**Doravirina*

Los ensayos de fase 3 DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, que incluían pacientes no tratados previamente (n=747) donde las siguientes sustituciones de ITINN fueron parte de los criterios de exclusión: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

Se observó la siguiente resistencia de novo en el subgrupo de análisis de la resistencia (pacientes con una carga de ARN del VIH-1 superior a 400 copias por mL en el momento del fracaso virológico o en el momento de la retirada temprana del estudio y que disponían de datos de resistencia).

Tabla 3: Desarrollo de resistencia hasta la semana 96 en la población con fracaso virológico definido por el protocolo + población con retirada temprana

	DRIVE-FORWARD	DRIVE-AHEAD
--	---------------	-------------

	DOR + ITIAN* (383)	DRV + r+ ITIAN* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Genotipo exitoso, n	15	18	32	33
Genotipo resistente a				
DOR o control (DRV o EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
ITIAN de base	2**	0	6	5
M184I/V sólo	2	0	4	4
K65R sólo	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
* ITIAN en el grupo de DOR: FTC/TDF (333) o ABC/3TC (50); ITIAN en el grupo de DRV+r: FTC/TDF (335) o ABC/3TC (48)				
**Pacientes que recibieron FTC/TDF				
ABC= abacavir; FTC= emtricitabina; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Las sustituciones aparecidas en la TI con resistencia asociada a doravirina fueron una o más de las siguientes: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R y Y318Y/F.

Pacientes adultos virológicamente suprimidos

El ensayo clínico DRIVE-SHIFT incluyó pacientes virológicamente suprimidos (N=670) sin antecedentes de fracaso al tratamiento (ver la sección, Experiencia clínica). Una ausencia documentada de resistencia genotípica a doravirina, lamivudina y tenofovir (antes de iniciar el primer tratamiento) fue parte de los criterios de inclusión para pacientes que cambiaron su tratamiento desde pautas posológicas basadas en un IP o en un inhibidor de la integrasa (INI). Las sustituciones ITINN excluyentes fueron las enumeradas anteriormente (DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD) con la excepción de las sustituciones RT K103N, G190A y Y181C (aceptadas en DRIVE-SHIFT). No se requirió la documentación del genotipado de la resistencia antes del tratamiento para aquellos pacientes que cambiaron el tratamiento desde una pauta posológica basada en ITINN.

En el ensayo clínico DRIVE-SHIFT, ningún paciente desarrolló resistencia genotípica o fenotípica a DOR, 3TC o TDF en las primeras 48 semanas (cambio de tratamiento inmediato, N=447) o en las primeras 24 semanas (cambio de tratamiento retrasado, N=209) de tratamiento con Delstrigo. Un paciente desarrolló la mutación RT M184M/I y resistencia fenotípica a 3TC y FTC durante el tratamiento con su pauta posológica inicial. Ninguno de los 24 pacientes (11 del grupo de cambio de tratamiento inmediato, 13 del grupo de cambio de tratamiento retrasado) con mutaciones de ITINN iniciales (RT K103N, G190A o Y181C) experimentó fracaso virológico hasta la semana 48 o en el momento de la interrupción del tratamiento.

Pacientes pediátricos

En el ensayo clínico IMPAACT 2014 (Protocolo 027), ningún paciente virológicamente suprimido en el momento basal cumplía los criterios para el análisis de resistencia. Se evaluó el desarrollo de resistencia en un paciente no tratado previamente que cumplía los criterios de fracaso virológico definido por el protocolo (definido como 2 resultados consecutivos de la prueba de ARN del VIH-1 en plasma ≥ 200 copias/ml) en la semana 24 o posterior; no se detectó aparición de resistencia genotípica o fenotípica a doravirina, lamivudina o tenofovir.

Resistencia cruzada

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

Doravirina

Doravirina se evaluó en un número limitado de pacientes con resistencia a ITINN (K103N n=7, G190A n=1); todos los pacientes fueron suprimidos a <40 copias/mL en la semana 48. No se ha establecido un punto de corte para una reducción en la sensibilidad, producido por varias sustituciones de ITINN, que se asocie con una reducción en la eficacia clínica.

Las cepas de laboratorio del VIH-1 que albergan las mutaciones frecuentes K103N e Y181C asociadas a ITINN o sustituciones de K103N/Y181C en la TI exhiben una disminución inferior a 3 veces de la sensibilidad a doravirina en comparación con el virus natural cuando se evalúan en presencia de suero humano normal al 100 %. En los estudios *in vitro*, doravirina fue capaz de suprimir las siguientes sustituciones asociadas a ITINN: K103N, Y181C y G190A en concentraciones clínicamente relevantes.

Se evaluó la sensibilidad a doravirina en presencia de suero bovino fetal al 10 % en un grupo de 96 cepas clínicas diversas que contenían mutaciones asociadas a ITINN. Las cepas clínicas que contenían la sustitución Y188L o sustituciones de V106 en combinación con A98G, H221Y, P225H, F227C o Y318F mostraron una disminución de la sensibilidad a doravirina superior a 100 veces. Otras sustituciones depararon una variación de 5-10 veces (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Se desconoce la importancia clínica de la disminución de la sensibilidad de 5-10 veces.

Las sustituciones asociadas a resistencia a doravirina aparecidas durante el tratamiento pueden conferir resistencia cruzada a efavirenz, rilpivirina, nevirapina y etravirina. De los 8 pacientes que presentaron un elevado grado de resistencia a doravirina en los estudios fundamentales, 6 presentaron resistencia fenotípica a efavirenz y nevirapina, 3 a rilpivirina y 3 resistencia parcial a etravirina según el análisis PhenoSense de Monogram.

Lamivudina

Se ha observado resistencia cruzada entre ITIAN. La sustitución M184I/V de resistencia a lamivudina confiere resistencia a emtricitabina. Los mutantes del VIH-1 resistentes a lamivudina presentaron también resistencia cruzada a la didanosina (ddI). En algunos pacientes tratados con zidovudina más didanosina, han aparecido cepas resistentes a varios inhibidores de la TI, entre ellos lamivudina.

Tenofovir disoproxil

Se ha observado resistencia cruzada entre ITIAN. La sustitución K65R en la TI del VIH-1 seleccionada por tenofovir es también seleccionada en algunos pacientes infectados por el VIH-1 que reciben tratamiento con abacavir o didanosina. Cepas del VIH-1 con la sustitución K65R mostraron asimismo sensibilidad reducida a emtricitabina y lamivudina. Por consiguiente, se puede producir resistencia cruzada entre estos ITIAN en pacientes cuyos virus albergan la sustitución K65R. La sustitución K70E seleccionada clínicamente por tenofovir disoproxil reduce la sensibilidad a abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina y tenofovir. Cepas del VIH-1 aisladas en pacientes (N=20) cuyo VIH-1 expresaba una media de 3 sustituciones de aminoácidos en la TI asociadas a zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) mostraron una disminución de la sensibilidad a tenofovir de 3,1 veces. Los pacientes cuyos virus expresaban una sustitución L74V de la TI, sin sustituciones asociadas a resistencia a zidovudina (N=8), tuvieron una respuesta reducida a tenofovir disoproxil. Se dispone de datos limitados de pacientes cuyos virus expresaban una sustitución Y115F (N=3), una sustitución Q151M (N=2) o una inserción T69 (N=4) en la TI del VIH-1, todos ellos tuvieron una respuesta reducida en los ensayos clínicos.

Experiencia clínica

Pacientes adultos no tratados previamente

La eficacia de doravirina se basa en los análisis de los datos de 96 semanas de dos ensayos de fase 3 aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con tratamiento activo (DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD) en pacientes infectados por el VIH-1 no tratados previamente con un antirretroviral (n=1.494). Consultar en la sección Resistencia, las sustituciones de ITINN que formaban parte de los criterios de exclusión.

En el ensayo DRIVE-FORWARD, 766 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de 100 mg de doravirina o 800 + 100 mg de darunavir + ritonavir una vez al día, cada uno de ellos en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC), a elección del investigador. En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes era de 33 años (intervalo de 18 a 69 años); el 86 % tenía un recuento de linfocitos T CD4⁺ mayor de 200 células/mm³, el 84 % eran varones, el 27 % eran de raza no blanca, el 4 % tenían coinfección por los virus de la

hepatitis B y/o C, el 10 % tenían antecedentes de SIDA, el 20 % tenían un ARN del VIH-1 mayor de 100.000 copias por mL, el 13 % recibieron ABC/3TC y el 87 % recibieron FTC/TDF; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En el ensayo DRIVE-AHEAD, 728 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilato (EFV/FTC/TDF) una vez al día. En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes era de 31 años (intervalo de 18 a 70 años), el 85 % eran varones, el 52 % eran de raza no blanca, el 3 % tenían coinfección con hepatitis B o C, el 14 % tenían antecedentes de SIDA, el 21 % tenían una carga de ARN del VIH-1 > 100.000 copias por mL y el 12 % tenían un recuento de linfocitos T CD4⁺ < 200 células/mm³; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En la Tabla 4 se presentan los resultados de los ensayos DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD en las semanas 48 y 96. Las pautas posológicas basadas en doravirina mostraron una eficacia uniforme entre todas las características demográficas y los factores pronósticos basales.

Tabla 4: Respuesta de la eficacia (< 40 copias/mL, método de instantáneas (snapshot)) en los estudios fundamentales

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 ITIANs (383)	DRV+r + 2 ITIANs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Semana 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Diferencia (IC del 95 %)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Semana 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Diferencia (IC del 95 %)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Resultado de la semana 48 (< 40 copias/mL) según los factores basales				
ARN del VIH-1 copias/mL				
≤ 100.000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100.000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
Recuento de CD4, células/μl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
Tratamiento de base con ITIAN				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Subtipo viral				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
no B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Variación media de CD4 con respecto al momento basal				
Semana 48	193	186	198	188
Semana 96	224	207	238	223

*En la semana 96, algunos pacientes sin datos disponibles de ARN del VIH-1 fueron excluidos del análisis.

Pacientes adultos virológicamente suprimidos

La eficacia del cambio de tratamiento a Delstrigo desde una pauta posológica inicial que consiste en dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido en combinación con un IP potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un ITINN, se evaluó en un ensayo clínico abierto, aleatorizado (DRIVE-SHIFT) en adultos infectados por VIH-1 virológicamente suprimidos. Los pacientes debían haber sido virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 40 copias/mL) con su pauta posológica inicial durante al menos 6 meses antes de la inclusión en el ensayo, sin antecedentes de fracaso virológico y ausencia documentada de sustituciones de RT que confieran resistencia a doravirina, lamivudina y tenofovir (ver la sección, Resistencia). Los pacientes fueron aleatorizados para cambiar el tratamiento a Delstrigo al inicio del ensayo [N=447, Grupo de Cambio de Tratamiento Inmediato (GCTI)] o permanecer con su pauta posológica inicial hasta la semana 24, momento en el cual se les cambió el tratamiento a Delstrigo [N=223, Grupo de Cambio de Tratamiento Retrasado (GCTR)]. Al inicio del ensayo, la mediana de la edad de los pacientes era de 43 años, 16% eran mujeres y 24% no eran de raza blanca.

En el ensayo DRIVE-SHIFT, se vio que un cambio inmediato a Delstrigo mostraba no inferioridad en la semana 48 en comparación con la continuación de la pauta posológica inicial en la semana 24, según la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 < 40 copias/mL. Los resultados del tratamiento se muestran en la Tabla 5. Se observaron resultados coherentes para la comparación en la semana 24 del estudio en cada grupo de tratamiento.

Tabla 5: Respuesta de eficacia (método de instantáneas) en el ensayo DRIVE-SHIFT

Resultado	GCTI Delstrigo una vez al día semana 48 N=447	GCTR Pauta posológica inicial semana 24 N=223
ARN del VIH-1 < 40 copias/mL	90 %	93 %
GCTI-GCTR, Diferencia (IC del 95 %)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 40 copias/mL según la pauta posológica inicial recibida		
IP potenciado con ritonavir o cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potenciado con cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
ITINN	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 40 copias/mL según el recuento basal de linfocitos T CD4⁺ (células/mm³)		
< 200 células/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 células/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ARN del VIH-1 ≥ 40 copias/mL [†]	3 %	4 %
Sin datos virológicos dentro de la ventana de tiempo	8 %	3 %
Retirados del ensayo debido a AA o Muerte [‡]	3 %	0
Retirados del ensayo por otras razones [§]	4 %	3 %
Permanecen en el ensayo pero con datos omitidos dentro de la ventana	0	0
<p>*El IC del 95% para la diferencia de tratamiento se calculó utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado al estrato.</p> <p>[†]Incluye pacientes que suspendieron el medicamento del ensayo o se retiraron del ensayo antes de la semana 48 para GCTI o antes de la semana 24 para GCTR por falta o pérdida de eficacia y pacientes con ARN del VIH-1 ≥ 40 copias/mL en la ventana de la semana 48 para GCTI y en la ventana de la semana 24 para GCTR.</p> <p>[‡]Incluye pacientes que se retiraron debido a un acontecimiento adverso (AA) o a muerte, si esto no dio como resultado datos virológicos durante el tratamiento en la ventana especificada.</p> <p>[§]Otras razones incluyen: pérdida de seguimiento, incumplimiento del tratamiento con el medicamento del estudio, decisión del médico, desviación del protocolo, retirada por decisión del paciente.</p> <p>Pauta posológica inicial = IP potenciado con ritonavir o cobicistat (de forma específica atazanavir, darunavir o lopinavir), o elvitegravir potenciado con cobicistat o ITINN (de forma específica efavirenz, nevirapina o rilpivirina), cada uno administrado con dos ITIAN.</p>		

Retiradas por acontecimientos adversos

En el ensayo DRIVE-AHEAD, la proporción de pacientes que abandonaron por un acontecimiento adverso en la semana 48 fue menor en el grupo de Delstrigo (3,0 %) que en el grupo de EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Población pediátrica

Se evaluó la eficacia de DOR/3TC/TDF en un ensayo abierto de un solo grupo en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a menos de 18 años (IMPAACT 2014 (Protocolo 027)).

En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes era de 15 años (intervalo: 12 a 17), el 58 % eran mujeres, el 78 % eran asiáticos y el 22 % eran de raza negra; y la mediana del recuento de linfocitos T CD4⁺ fue de 713 células por mm³ (intervalo: 84 a 1.397). Después de cambiar a DOR/3TC/TDF, el 95 % (41/43) de los pacientes virológicamente suprimidos permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 24 y el 93 % (40/43) permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 48.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los

resultados de los ensayos realizados con Delstrigo en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), en condición establecida en la decisión sobre los Planes de Investigación Pediátrico (PIP), para la indicación autorizada. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La administración de una dosis única de un comprimido de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo a voluntarios sanos (N=24) en ayunas deparó exposiciones similares de doravirina, lamivudina y tenofovir a la administración de comprimidos de doravirina (100 mg) más comprimidos de lamivudina (300 mg) más comprimidos de tenofovir disoproxilo (245 mg). La administración de un único comprimido de Delstrigo con una comida rica en grasas a voluntarios sanos produjo un aumento del 26 % de la C_{24} de doravirina, mientras que el AUC y la $C_{máx}$ no se vieron afectados de manera significativa. La $C_{máx}$ de lamivudina disminuyó un 19 % con una comida rica en grasas, mientras que el AUC no se vio afectado de manera significativa. La $C_{máx}$ de tenofovir disminuyó un 12 % y el AUC aumentó un 27 % con una comida rica en grasas. Estas diferencias farmacocinéticas no son clínicamente importantes.

Doravirina

La farmacocinética de doravirina se estudió en voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH-1. La farmacocinética de doravirina es similar en voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH-1. El estado estacionario se alcanzó por norma general el día 2 de la administración una vez al día, con índices de acumulación de 1,2 a 1,4 para el AUC₀₋₂₄, la $C_{máx}$ y la C_{24} . A continuación, se presenta la farmacocinética en estado estacionario de doravirina tras la administración de 100 mg una vez al día a pacientes infectados por el VIH-1, de acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional.

Parámetro MG (CV %)	AUC ₀₋₂₄ µg•h/ml	$C_{máx}$ µg/ml	C_{24} µg/ml
Doravirina 100 mg una vez al día	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396930 (63)
MG: media geométrica, CV %: coeficiente de variación geométrico			

Absorción

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración. Doravirina tiene una biodisponibilidad absoluta estimada aproximada del 64 % para el comprimido de 100 mg.

Distribución

De acuerdo a la administración de una microdosis IV, el volumen de distribución de doravirina es de 60,5 l. Doravirina se une de manera aproximada en un 76 % a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Según datos obtenidos *in vitro*, doravirina se metaboliza de forma principal por CYP3A.

Eliminación

Doravirina

Doravirina tiene una semivida terminal ($t_{1/2}$) aproximada de 15 horas. Doravirina se elimina de manera principal a través del metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4. La excreción biliar del medicamento inalterado puede contribuir a la eliminación de doravirina, pero no se espera que esta vía de eliminación sea significativa. La excreción urinaria del medicamento inalterado es secundaria.

Lamivudina

Tras la administración oral, lamivudina se absorbe de forma rápida y se distribuye de manera amplia. Tras la administración oral de dosis múltiples de lamivudina 300 mg una vez al día durante 7 días a 60 voluntarios sanos, la $C_{máx}$ en estado estacionario ($C_{máx,ee}$) fue de $2,04 \pm 0,54$ mcg por mL (media \pm

DE) y el AUC en estado estacionario durante 24 horas ($AUC_{24,ee}$) fue de $8,87 \pm 1,83$ mcg•hora por mL. La unión a proteínas plasmáticas es baja. El 71 % aproximado de una dosis intravenosa de lamivudina se recupera como medicamento inalterado en orina. El metabolismo de lamivudina es una vía de eliminación secundaria. En humanos, el único metabolito conocido es el metabolito trans-sulfóxido (el 5 % aproximado de una dosis oral después de 12 horas). En la mayoría de los ensayos de dosis únicas en pacientes infectados por el VIH-1, o en voluntarios sanos con obtención de muestras de suero durante 24 horas después de la administración, la semivida de eliminación media observada ($t_{1/2}$) varió entre 5 y 7 horas. En pacientes infectados por el VIH-1, el aclaramiento total fue de $398,5 \pm 69,1$ mL/min (media \pm DE).

Tenofovir disoproxilo

Tras la administración oral de una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo a pacientes infectados por el VIH-1 en ayunas, la $C_{m\acute{a}x}$ se alcanzó en una hora. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC fueron de $0,30 \pm 0,09$ microgramos por mL y $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ por mL, de manera respectiva. La biodisponibilidad oral aproximada de tenofovir a partir de tenofovir disoproxilo en pacientes en ayunas es del 25 %. Menos del 0,7 % de tenofovir se une a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* en el intervalo de 0,01 a 25 microgramos por mL. De manera aproximada el 70-80 % de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como medicamento inalterado en orina en las 72 horas siguientes a la administración. Tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa con un aclaramiento renal en adultos con un CrCl superior a 80 mL/min de $243,5 \pm 33,3$ mL/min (media \pm DE). Tras la administración oral, la semivida terminal aproximada de tenofovir es de 12 a 18 horas. Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxilo ni tenofovir son sustratos para las enzimas del CYP450.

Insuficiencia renal

Doravirina

La excreción renal de doravirina es secundaria. En un estudio en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia renal grave y 8 pacientes sin insuficiencia renal, la exposición a una dosis única de doravirina fue un 31 % mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave. En un análisis de farmacocinética poblacional en el que participaron pacientes con CrCl entre 17 y 317 mL/min, la función renal no tuvo un efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de doravirina. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La doravirina no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.2).

Lamivudina

Los estudios con lamivudina muestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con disfunción renal debido a una disminución del aclaramiento. De acuerdo con los datos de lamivudina, no se recomienda Delstrigo en pacientes con CrCl < 50 mL/min.

Tenofovir disoproxilo

Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se determinaron tras la administración de una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo a 40 pacientes adultos no infectados por el VIH con distintos grados de insuficiencia renal, definida según el CrCl basal (función renal normal cuando el CrCl es > 80 mL/min; leve cuando el CrCl es de 50-79 mL/min; moderada cuando el CrCl es de 30-49 mL/min y grave cuando el CrCl es de 10-29 mL/min). En comparación con los pacientes con función renal normal, la exposición media (% CV) a tenofovir aumentó desde 2.185 (12 %) ng·h/mL en los pacientes con CrCl > 80 mL/min hasta 3.064 (30 %) ng·h/mL, 6.009 (42 %) ng·h/mL y 15.985 (45 %) ng·h/mL en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave de forma respectiva.

No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes adultos no hemodializados con CrCl < 10 mL/min ni en pacientes con enfermedad renal terminal tratados con diálisis peritoneal u otras formas de diálisis.

Insuficiencia hepática

Doravirina

Doravirina se metaboliza y elimina de manera principal por el hígado. En un estudio en el que se comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificada como puntuación B de

Child-Pugh sobre todo debido a un aumento de las puntuaciones de encefalopatía y ascitis) con 8 pacientes sin insuficiencia hepática, no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de doravirina. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la doravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.2).

Lamivudina

Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina se han determinado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Los parámetros farmacocinéticos no se alteraron al disminuir la función hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de lamivudina en presencia de hepatopatía descompensada.

Tenofovir disoproxilo

Se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir después de una dosis de 245 mg de tenofovir disoproxilo en voluntarios sanos con insuficiencia hepática moderada a grave. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de tenofovir entre pacientes con insuficiencia hepática y voluntarios sanos.

Población pediátrica

Las exposiciones medias a doravirina fueron similares en 54 pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años y con un peso de al menos 35 kg que recibieron doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo en el ensayo IMPAACT 2014 (Protocolo 027) en relación con los adultos después de la administración de doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo. Las exposiciones de lamivudina y tenofovir en pacientes pediátricos después de la administración de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo fueron similares a las de los adultos después de la administración de lamivudina y tenofovir disoproxilo (Tabla 6).

Tabla 6: Farmacocinética en estado estacionario de doravirina, lamivudina y tenofovir después de la administración de doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo en pacientes pediátricos infectados por el VIH de 12 a menos 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)
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)
*Presentado como media geométrica (% CV: coeficiente de variación geométrico) †Procedente del análisis de farmacocinética poblacional (n=54) ‡Procedente del análisis de farmacocinética intensiva (n=10) Abreviaturas: AUC = área bajo la curva de concentración en el tiempo; C _{máx} = concentración máxima; C ₂₄ = concentración a las 24 horas			

Pacientes de edad avanzada

Aunque se incluyó un número limitado de pacientes a partir de 65 años (n=36), no se han encontrado diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de doravirina en pacientes a partir de 65 años en comparación con pacientes menores de 65 años en un ensayo de fase 1, ni en un análisis de farmacocinética poblacional. No se ha estudiado la farmacocinética de lamivudina y tenofovir en pacientes mayores de 65 años. No es necesario ajustar la dosis.

Sexo

No se han identificado diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de doravirina, lamivudina y tenofovir entre hombres y mujeres.

Raza

Doravirina

No se han identificado diferencias clínicamente importantes en relación a la raza en la farmacocinética

de doravirina, según un análisis de farmacocinética poblacional de doravirina en voluntarios sanos y pacientes infectados por el VIH-1.

Lamivudina

No existen diferencias raciales significativas ni clínicamente importantes en la farmacocinética de lamivudina.

Tenofovir disoproxilo

No hubo números suficientes de grupos raciales y étnicos distintos de la raza blanca para determinar de manera adecuada las posibles diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones tras la administración de tenofovir disoproxilo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad para la reproducción

Doravirina

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

Doravirina se excretó en la leche de ratas lactantes tras su administración oral, con concentraciones en la leche aproximadamente 1,5 veces mayores que las concentraciones plasmáticas de la madre.

Lamivudina

Lamivudina no fue teratógena 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 disoproxilo

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 disoproxilo redujo el índice de viabilidad y el peso de las crías en un estudio de toxicidad peri-postnatal con dosis tóxicas para la madre.

Carcinogenia

Doravirina

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

Lamivudina

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

Tenofovir disoproxilo

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 mutágena en una prueba de linfoma de ratón L5178Y y clastógena en un análisis citogenético con linfocitos humanos cultivados. Lamivudina no fue mutágena 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 disoproxilo

Tenofovir disoproxilo fue mutágeno 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 disoproxilo fue negativo cuando se administró a ratones macho.

Deterioro de la fertilidad*Doravirina*

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

Lamivudina

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

Tenofovir disoproxilo

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

Toxicidad por dosis repetidas*Doravirina*

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

Lamivudina

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

Tenofovir disoproxilo

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica

Hipromelosa succinato acetato

Estearato de magnesio

Celulosa microcristalina

Dióxido de silicio coloidal

Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento

Cera de carnauba

Hipromelosa

Óxido de hierro amarillo

Lactosa monohidrato

Dióxido de titanio

Triacetina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses almacenado a no más de 25°C

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No retirar el desecante. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada caja contiene un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños y desecante de gel de sílice.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:

- 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Basado en versión *EMEA-H-C-004746-IG-1535*