1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pifeltro 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de doravirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 222 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido blanco, ovalado, de 19,00 mm x 9,50 mm, grabado con el logo corporativo y 700 en una cara y liso por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pifeltro está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con un peso de al menos 35 kg infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin evidencia pasada o presente de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (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 es de un comprimido de 100 mg administrado por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

Ajuste de la dosis
Si se administra Pifeltro junto con rifabutina, se debe tomar un comprimido de 100 mg de Pifeltro dos veces al día (con un intervalo aproximado entre tomas de unas 12 horas) (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 de forma conjunta con otros inductores moderados de CYP3A (p. ej., dabrafenib, lesinurad, bosentán, tioridazina, nafcilina, modafinilo, telotristat de etilo), se debe tomar un comprimido de 100 mg de Pifeltro dos veces al día (con un intervalo aproximado entre tomas de unas 12 horas).

Dosis olvidadas
Si el paciente olvida una dosis de Pifeltro y han transcurrido menos de 12 horas desde la última dosis programada, se debe tomarlo lo antes posible y proseguir con el tratamiento de la manera habitual. Si

el paciente olvida una dosis y han transcurrido más de 12 horas desde la última dosis programada, no se debe 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
No es necesario ajustar la dosis de doravirina en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis de doravirina en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado el uso de doravirina en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis de doravirina 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 a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pifeltro en niños menores de 12 años o con un peso inferior a 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Pifeltro 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 al principio activo 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 Pifeltro (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 ITINN.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), que incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET), durante la experiencia poscomercialización con tratamientos que contienen doravirina (ver sección 4.8). Además, se notificó reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) en un ensayo clínico con una pauta posológica de dos fármacos que contenían doravirina (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilarlos de cerca para detectar reacciones cutáneas. En caso de que se presenten signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente Pifeltro y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Se debe vigilar de cerca el estado clínico y se debe iniciar el tratamiento adecuado. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave, como SSJ/NET o DRESS con el uso de Pifeltro, en ningún momento se debe reiniciar el tratamiento en este paciente.

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

Los comprimidos contienen 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

Efectos de otros medicamentos sobre 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). No se debe administrar doravirina 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 (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 doravirina junto con rifabutina, se debe aumentar la dosis de doravirina a 100 mg dos veces al día (las dosis deben tomarse aproximadamente cada 12 horas) (ver sección 4.2).

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 aumentar la dosis de doravirina a 100 mg dos veces al día (las dosis deben tomarse aproximadamente cada 12 horas) (ver sección 4.2).

La administración de doravirina 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.

Efectos de doravirina sobre otros medicamentos

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).

Tabla de interacciones

La Tabla 1 muestra las interacciones conocidas y otras interacciones probables de medicamentos con doravirina, aunque no se incluyen todas ellas (el aumento se indica cómo ↑, la disminución se indica cómo ↓ y la ausencia de cambios cómo ↔).

Tabla 1. Interacciones de doravirina con 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**
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. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina		
lisinopril	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ lisinopril	No es necesario ajustar la dosis.
Antiandrógenos		
enzalutamida	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.

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**
Antibióticos		
nafcilina	Interacción no estudiada. 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 un comprimido de doravirina dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas).
Anticonvulsivos		
carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
Antidiabéticos		
metformina (1 000 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. Previsto: ↔ canagliflozina ↔ liraglutida ↔ sitagliptina	No es necesario ajustar la dosis.
Antidiarreicos		
telotristat de etilo	Interacción no estudiada. 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 un comprimido de doravirina dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas).
Antigotosos y medicamentos uricosúricos		
lesinurad	Interacción no estudiada. 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 un comprimido de doravirina dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas).
Antimicobacterianos		
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. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.

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**
rifabutina (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 junto con rifabutina, se debe aumentar la dosis de doravirina a 100 mg dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas).
Antineoplásicos		
mitotano	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
Antipsicóticos		
tioridazina	Interacción no estudiada. 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 un comprimido de doravirina dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas).
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. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis.
Antagonistas del calcio		
diltiazem verapamilo	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Tratamiento de la fibrosis quística		
lumacaftor	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
Antagonistas del receptor de endotelina		
bosentán	Interacción no estudiada. 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 un comprimido de doravirina dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas).

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**
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.
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)	No es necesario ajustar la dosis.
sofosbuvir/velpatasvir	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.
sofosbuvir	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.
daclatasvir	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir y dasabuvir +/- ritonavir	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A por ritonavir)	No es necesario ajustar la dosis.
dasabuvir	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.
glecaprevir, pibrentasvir	Interacción no estudiada Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A)	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**
ribavirina	Interacción no estudiada Previsto: ↔ doravirina	No es necesario ajustar la dosis.
Suplementos a base de plantas medicinales		
hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
Antivirales contra el VIH		
Inhibidores de la fusión y la entrada		
enfuvirtida	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina ↔ enfuvirtida	No es necesario ajustar la dosis.
maraviroc	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina ↔ maraviroc	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la proteasa		
IP potenciados con ritonavir† (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A) ↔ IP potenciados	No es necesario ajustar la dosis.
IP potenciados con cobicistat (darunavir, atazanavir)	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A) ↔ IP potenciados	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa		
dolutegravir (50 mg UD, doravirina 200 mg UD)	↔ doravirina AUC 1,00 (0,89; 1,12) $C_{máx}$ 1,06 (0,88; 1,28) C_{24} 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) $C_{máx}$ 1,43 (1,20; 1,71) C_{24} 1,27 (1,06; 1,53) (Inhibición de BCRP)	No es necesario ajustar la dosis.
raltegravir	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina ↔ raltegravir	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**
elvitegravir potenciado con ritonavir†	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A) ↔ elvitegravir	No es necesario ajustar la dosis.
elvitegravir potenciado con cobicistat	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A) ↔ elvitegravir	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN)		
tenofovir disoproxilo (245 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.
abacavir	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina ↔ abacavir	No es necesario ajustar la dosis.
emtricitabina	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina ↔ emtricitabina	No es necesario ajustar la dosis.
tenofovir alafenamida	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ doravirina ↔ tenofovir alafenamida	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**
Inmunosupresores		
tacrolimus sirolimus	Interacción no estudiada. 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.
Inhibidores de cinasas		
dabrafenib	Interacción no estudiada. 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 un comprimido de doravirina dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas).
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. 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.
norgestimato/etinil estradiol	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ norgestimato/etinil estradiol	No es necesario ajustar la dosis.
Potenciadores farmacocinéticos		
ritonavir (100 mg DD, doravirina 50 mg DU)	↑ doravirina AUC 3,54 (3,04; 4,11) $C_{máx}$ 1,31 (1,17; 1,46) C_{24} 2,91 (2,33; 3,62) (Inhibición de CYP3A)	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
cobicistat	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Psicoestimulantes		
modafinilo	Interacción no estudiada. 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 un comprimido de doravirina dos veces al día (con un intervalo aproximado de 12 horas).
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. 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
*$AUC_{0-\infty}$ para dosis únicas, AUC_{0-24} para una vez al día.
†La interacción se evaluó únicamente con ritonavir.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de doravirina en mujeres embarazadas.

Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales
Para vigilar los resultados maternofetales 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).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de doravirina 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 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 doravirina en la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de doravirina 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

Pifeltro tiene una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado cansancio, mareo y somnolencia durante el tratamiento con doravirina (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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con doravirina más 2 ITIANs procedentes de los ensayos clínicos de fase 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT y DRIVE AHEAD) y de la experiencia poscomercialización, 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Tabla de reacciones adversas asociadas con doravirina cuando se usa en combinación con otros antirretrovirales

Frecuencia	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	
Raras	erupción pustular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	hipofosfatemia
Raras	hipomagnesemia
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
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras	disnea, hipertrofia de amígdalas
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas, diarrea, flatulencia, dolor abdominal[4],

Frecuencia	Reacciones adversas
	vómitos
Poco frecuentes	estreñimiento, molestia abdominal[5], distensión abdominal, dispepsia, heces blandas[6], trastorno de la motilidad gastrointestinal[7]
Raras	tenesmo rectal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	erupción[8]
Poco frecuentes	prurito
Raras	dermatitis alérgica, rosácea
Frecuencia no conocida	necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesquéleticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	mialgia, artralgia
Raras	dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	
Raras	lesión renal aguda, trastorno renal, cálculo urinario, nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga
Poco frecuentes	astenia, malestar general
Raras	dolor torácico, escalofríos, dolor, sed
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada[9]
Poco frecuentes	lipasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, amilasa elevada, hemoglobina disminuida
Raras	creatinfosfoquinasa en sangre elevada

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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).

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), como necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociadas a tratamientos que contienen doravirina (ver sección 4.4). Además, se notificó reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en un ensayo clínico con una pauta posológica de dos fármacos que contenían doravirina (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La seguridad de doravirina, como un componente de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo, se evaluó hasta la semana 48 en un ensayo abierto (IMPAACT 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, código ATC: J05AG06

Mecanismo de acción

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, ß ni la ADN polimerasa γ mitocondrial del ser humano.

Actividad antiviral en cultivo celular

Doravirina mostró un valor de CE_{50} de 12,0 ± 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 del 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.

Actividad antiviral en combinación con otros antivirales contra el VIH

La actividad antiviral de doravirina no fue antagonista cuando se combinó con los ITINNs delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina o rilpivirina; los ITIANs abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxilo o zidovudina; los IPs darunavir o indinavir; el inhibidor de la fusión enfuvirtida; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc o el inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa raltegravir.

Resistencia

En cultivo celular
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, F227I, 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 o 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 las sustituciones V106 (mutaciones dobles que depararon una variación > 100 veces).

En ensayos clínicos
Pacientes adultos no tratados previamente
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 + ITIANs* (383)	DRV + r + ITIANs* (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

*ITIANs en el grupo de DOR: FTC/TDF (333) o ABC/3TC (50); ITIANs 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 e 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 e 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 DOR/3TC/TDF. 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.

Resistencia cruzada
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 de ITINN conocidas 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.

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 disoproxilo (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/mm^3, el 84 % eran varones, el 27 % eran de raza no blanca, el 4 % tenían coinfección por los virus de la hepatitis B 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 disoproxilo 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (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/mm^3; 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.

El ensayo P007 de fase 2b se realizó en adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo (n=340).
En la parte I se aleatorizó a los pacientes para recibir una de las 4 dosis de doravirina o EFV, ambos en combinación con FTC/TDF. Después de la semana 24, todos los pacientes aleatorizados para recibir doravirina pasaron a recibir (o siguieron recibiendo) doravirina 100 mg. En la parte II se aleatorizó a otros pacientes adicionales para recibir doravirina 100 mg o EFV, ambos en combinación con FTC/TDF. En las dos partes del ensayo se administraron doravirina y EFV en tratamiento enmascarado y FTC/TDF en tratamiento abierto.

Tabla 5. Respuesta de la eficacia en la semana 24 (método de instantáneas (snapshot))

	Doravirina 25 mg (N=40) n (%)	Doravirina 50 mg (N=43) n (%)	Doravirina 100 mg (N=42) n (%)	Doravirina 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
ARN del VIH-1 < 40 copias/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Diferencias entre tratamientos * (IC del 95 %) †	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Variación media de CD4 con respecto al momento basal (células/mm^3) ‡	154	113	134	141	121

*Un valor positivo favorece a doravirina sobre efavirenz.
†Los IC del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen con pesos proporcionales al tamaño de cada estrato (detección del ARN del VHB-1 > 100 000 copias/ml o ≤ 100 000 copias/ml).
‡Método para manejar datos omitidos: Método de fracasos observados (FO). El recuento basal de células CD4 se mantuvo para los pacientes que interrumpieron el tratamiento asignado debido a la falta de eficacia.
Nota: Tanto doravirina como efavirenz se administraron con emtricitabina/tenofovir disoproxilo (FTC/TDF).

Pacientes adultos virológicamente suprimidos
La eficacia del cambio de tratamiento a DOR/3TC/TDF 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 DOR/3TC/TDF 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 DOR/3TC/TDF [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 DOR/3TC/TDF 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 6. Se observaron resultados coherentes para la comparación en la semana 24 del estudio en cada grupo de tratamiento.

Tabla 6. Respuesta de eficacia (método de instantáneas) en el ensayo DRIVE-SHIFT

Resultado	GCTI DOR/3TC/TDF 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/mm^3)		
< 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

*El IC del 95% para la diferencia de tratamiento se calculó utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado al estrato.

†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.

‡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.

§Otras razones incluyen: pérdida de seguimiento, incumplimiento con el medicamento del ensayo, decisión del médico, desviación del protocolo, retirada por decisión del paciente.

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 ITIANs.

Retiradas por acontecimientos adversos

En un análisis agrupado en el que se combinaron los datos de dos ensayos realizados en pacientes no tratados previamente (P007 y DRIVE-AHEAD), la proporción de pacientes que abandonaron por un acontecimiento adverso en la semana 48 fue menor en el grupo de tratamiento combinado con doravirina (100 mg) (2,8 %) que en el grupo de tratamiento combinado con EFV (6,1 %) (diferencia entre tratamientos de -3,4 %, valor de p 0,012).

Población pediátrica

Se evaluó la eficacia de doravirina en combinación con lamivudina y tenofovir disoproxilo (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 mm^3 (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 doravirina 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). Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 AUC_{0-24}, 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)	0,396 (63)
MG: media geométrica, % CV: coeficiente de variación geométrico			

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.

Efecto de los alimentos en la absorción oral

La administración de un único comprimido de doravirina con una comida rica en grasas a voluntarios sanos produjo un aumento del 16 % y el 36 % del AUC y la C_{24} de doravirina de forma respectiva, mientras que la $C_{máx}$ no se vio afectada de forma significativa.

Distribución

De acuerdo a la administración de una microdosis intravenosa, 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 mediante CYP3A.

Eliminación

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.

Insuficiencia renal

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).

Insuficiencia hepática

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).

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 (Tabla 7).

Tabla 7. Farmacocinética en estado estacionario de doravirina 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**[†]
AUC_{0-24} (µg•h/ml)	16,4 (24)
$C_{máx}$ (µg/ml)	1,03 (16)
C_{24} (µg/ml)	0,379 (42)
*Presentado como media geométrica (% CV: coeficiente de variación geométrico) [†]Procedente del análisis de farmacocinética poblacional (n=54) 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 es necesario ajustar la dosis.

Sexo

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

Raza

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad para la reproducción

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.

Carcinogenia

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.

Mutagénesis

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

Deterioro de la fertilidad

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica (E468)
Succinato acetato de hipromelosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio (E470b)
Celulosa microcristalina (E460)
Sílice coloidal anhidra (E551)

Recubrimiento con película

Cera de carnauba (E903)
Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses
Después de la primera apertura del frasco, utilizar en los siguientes 35 días.

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. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del frasco, ver sección 6.3.

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 con película
- 90 comprimidos recubiertos con película (3 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1332/001
EU/1/18/1332/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/noviembre/2018
Fecha de la última renovación: 07/julio/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.