



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-33868832-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-33868832-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA SRL representante en el país de MERCK SHARP & DOHME CORP. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PIFELTRO / DORAVIRINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / DORAVIRINA 100 mg; aprobada por Certificado N° 59024.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA SRL representante en el país de MERCK SHARP & DOHME CORP. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PIFELTRO / DORAVIRINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / DORAVIRINA 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-57999975-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-57999746-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59024, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-33868832-APN-DGA#ANMAT

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**PIFELTRO®**

**DORAVIRINA 100 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4. Posibles efectos adversos.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es PIFELTRO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PIFELTRO
3. Cómo tomar PIFELTRO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PIFELTRO
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es PIFELTRO y para qué se utiliza**

**Qué es PIFELTRO**

PIFELTRO se utiliza para tratar la infección por el VIH ("virus de la inmunodeficiencia humana"). Perteneció a un grupo de medicamentos que se denominan "antirretrovirales".

PIFELTRO contiene el principio activo doravirina, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN).

**Para qué se utiliza PIFELTRO**

PIFELTRO se utiliza para tratar la infección por el VIH en personas a partir de 18 años. El VIH es el virus causante del SIDA ("Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida"). No debe tomar PIFELTRO si su médico le ha dicho que el virus causante de su infección es resistente a doravirina.

PIFELTRO se debe utilizar en combinación con otros medicamentos contra el VIH.

**Cómo actúa PIFELTRO**

Cuando se utiliza junto con otros medicamentos, PIFELTRO actúa previniendo que el VIH genere más virus en su cuerpo a través de:

- reducir la cantidad de VIH en sangre (lo que se denomina “carga viral”)
- aumentar el número de glóbulos blancos llamados “T CD4+”. Esto puede fortalecer su sistema inmune y reducir el riesgo de muerte temprana o de adquirir infecciones debido a que su sistema inmune está débil.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PIFELTRO

### No tome PIFELTRO:

- si es alérgico a doravirina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6. Contenido del envase e información adicional).
- si está tomando los siguientes medicamentos:
  - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para tratar las convulsiones)
  - rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar la tuberculosis)
  - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, un remedio hecho a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad) o productos que lo contengan
  - mitotano (un medicamento para tratar el cáncer)
  - enzalutamida (un medicamento para tratar el cáncer de próstata)
  - lumacaftor (un medicamento para tratar la fibrosis quística)

No tome PIFELTRO si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores. Si tiene dudas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar PIFELTRO. Consulte también la sección "Otros medicamentos y PIFELTRO".

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar PIFELTRO.

### Transmisión del VIH a otras personas

El VIH se transmite por contacto sanguíneo o mediante contacto sexual con una persona infectada por el VIH. Puede seguir transmitiendo el VIH mientras esté tomando PIFELTRO, aunque el riesgo disminuye con un tratamiento eficaz. Consulte con su médico sobre lo que puede hacer para no infectar a otras personas.

### Síndrome de reconstitución inmune

Este síndrome puede aparecer cuando inicie el tratamiento con cualquier medicamento contra el VIH, incluido este medicamento. Su sistema inmune se puede fortalecer y empezar a combatir infecciones que habían estado ocultas en el organismo durante mucho tiempo. Informe a su médico inmediatamente si empieza a tener síntomas nuevos después de iniciar la medicación contra el VIH.

También pueden aparecer trastornos autoinmunes (una afección que ocurre cuando el sistema inmune ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunes pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las

manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

### **Niños y adolescentes**

**No administre este medicamento a personas menores de 18 años.** Todavía no se ha estudiado el uso de PIFELTRO en personas menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y PIFELTRO**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que otros medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de PIFELTRO y a su vez PIFELTRO puede afectar al mecanismo de acción de esos otros medicamentos.

Hay algunos medicamentos que no debe tomar con PIFELTRO. Consulte la lista en la sección "No tome PIFELTRO".

Consulte a su médico antes de tomar los siguientes medicamentos junto con PIFELTRO, ya que es posible que el médico tenga que modificar la dosis de sus medicamentos:

- bosentán (un medicamento para tratar enfermedades pulmonares)
- dabrafenib (un medicamento para tratar el cáncer de piel)
- lesinurad (un medicamento para tratar la gota)
- modafinilo (un medicamento para tratar la somnolencia excesiva)
- nafcilina (un medicamento para tratar algunas infecciones bacterianas)
- rifabutina (un medicamento para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis)
- telotristat de etilo (un medicamento para tratar la diarrea en personas con síndrome carcinoide)
- tioridazina (un medicamento para tratar enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia)

Si su médico decide que debe tomar estos medicamentos con PIFELTRO, debe tomar un comprimido de doravirina dos veces al día (con una diferencia aproximada de 12 horas entre cada toma).

Su médico puede comprobar sus niveles sanguíneos o controlar los efectos adversos si toma los siguientes medicamentos con PIFELTRO:

- sirolimus (un medicamento utilizado para controlar la respuesta inmune de su cuerpo después de un trasplante)
- tacrolimus (un medicamento utilizado para controlar la respuesta inmune de su cuerpo después de un trasplante)

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar PIFELTRO. Es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo. Esto se debe a que no se ha estudiado durante el embarazo y se desconoce si dañará a su bebé mientras está embarazada.

Las mujeres con VIH no deben dar el pecho porque el VIH puede pasar a sus hijos a través de la leche materna. Consulte con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su hijo.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Tenga precaución cuando conduzca, monte en bicicleta o utilice máquinas si se siente mareado, cansado o somnoliento después de tomar este medicamento.

#### **Los comprimidos de PIFELTRO contienen lactosa**

Si el médico le ha dicho que tiene intolerancia a la lactosa, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar PIFELTRO**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero. Este medicamento se debe utilizar en combinación con otros medicamentos contra el VIH.

#### **Cuánto hay que tomar**

La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día. Si toma ciertos medicamentos, su médico puede necesitar modificar la cantidad de doravirina que toma. Consulte la sección "Otros medicamentos y PIFELTRO" para ver la lista de medicamentos.

#### **Modo de tomar este medicamento**

- Trague el comprimido entero (no lo triture ni mastique).
- Este medicamento se puede tomar con alimentos o entre comidas.

#### **Si toma más PIFELTRO del que debe**

No tome una dosis superior a la recomendada. Si accidentalmente toma más cantidad de la debida, póngase en contacto con su médico.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

#### **Si olvidó tomar PIFELTRO**

- Es importante que no se olvide ni se salte ninguna dosis de este medicamento.
- Si olvida tomar una dosis, tómese la en cuanto se acuerde. Pero si faltan menos de 12 horas hasta la hora prevista de la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. Después seguirá con su tratamiento de la forma habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Si no está seguro de qué hacer, consulte con su médico o farmacéutico.

**Si interrumpe el tratamiento con PIFELTRO**

No se quede sin este medicamento. Vuelva a pedir su receta o hable con su médico antes de que se acabe su envase.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. No deje de tomar este medicamento sin consultar antes con su médico.

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- sueños anormales, dificultad para dormir (insomnio)
- dolor de cabeza, mareo, somnolencia
- náuseas, diarrea, dolor de estómago, vómitos, gases (flatulencia)
- erupción
- sensación de cansancio

Los análisis de sangre también pueden indicar:

- aumento de los niveles de enzimas hepáticas (ALT)

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- pesadillas, depresión, ansiedad, irritabilidad, confusión, pensamientos suicidas
- problemas de concentración, problemas de memoria, hormigueo en manos y pies, rigidez muscular, sueño de mala calidad
- presión sanguínea alta
- estreñimiento, molestias en el estómago, hinchazón o dilatación del estómago (distensión abdominal), indigestión, heces blandas, espasmos en el estómago
- picor
- dolor muscular, dolor en las articulaciones
- sensación de debilidad, sensación general de malestar

Los análisis de sangre también pueden indicar:

- disminución de los niveles de fosfato
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas (AST)
- aumento de los niveles de lipasa
- aumento de los niveles de amilasa
- disminución de los niveles de hemoglobina

**Raras:** pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- agresión, alucinaciones, dificultad para adaptarse a los cambios, cambios de humor, sonambulismo
- dificultad para respirar, aumento de tamaño de las amígdalas
- sensación de defecación incompleta
- inflamación de la piel debido a una alergia, enrojecimiento de las mejillas, nariz, barbilla o frente, bultos o granos en la cara
- daño en el riñón, problemas de riñón, piedras en los riñones
- dolor en el pecho, sensación de frío, dolor, sed

Los análisis de sangre también pueden indicar:

- disminución de los niveles de magnesio
- aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa

### **5. Conservación de PIFELTRO**

Conservar por debajo de 30°C. Conservar los comprimidos y el desecante en el frasco original, y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

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

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de PIFELTRO**

- El principio activo es: Doravirina 100 mg.
- Los demás componentes son: Hipromelosa acetato succinato 400,0 mg; Lactosa monohidrato 215,0 mg; Celulosa microcristalina 215,0 mg; Croscarmelosa sódica 60,00 mg; Silica coloidal anhidra 5,000 mg; Estearato de magnesio 5,000 mg. Recubrimiento: Hipromelosa 13,50 mg; Dióxido de titanio 7,500 mg; Lactosa monohidrato 6,600 mg; Triacetina 2,400 mg; Cera carnauba 0,031 mg.

### **PRESENTACIONES**

Frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234**.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

## PROYECTO DE PROSPECTO



Certificado N° 59.024

Fabricado por: **MSD International GmbH**, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary – Irlanda

Acondicionado primario y secundario por: **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN – Holanda

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

### ¿Cuándo fue revisado por última vez este prospecto?

Este prospecto fue revisado por última vez: .....

MK1439-ARG-2019-020639

EMA/H/C/004747/IB/0008 – Nov2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-33868832 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.01 18:52:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.01 18:52:12 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR****PIFELTRO®****DORAVIRINA 100 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA**

Cada comprimido de PIFELTRO contiene: **Doravirina 100 mg**. Excipientes: Hipromelosa acetato succinato 400,0 mg; Lactosa monohidrato 215,0 mg; Celulosa microcristalina 215,0 mg; Croscarmelosa sódica 60,00 mg; Silica coloidal anhidra 5,000 mg; Estearato de magnesio 5,000 mg. Recubrimiento: Hipromelosa 13,50 mg; Dióxido de titanio 7,500 mg; Lactosa monohidrato 6,600 mg; Triacetina 2,400 mg; Cera carnauba 0,031 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Según código ATC se clasifica como J05AG06: Antivirales para uso sistémico.

**INDICACIONES**

PIFELTRO está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, 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) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacodinámicas).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**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  $\alpha$ ,  $\beta$  ni la ADN polimerasa y mitocondrial del ser humano.

Actividad antiviral en cultivo celular

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 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 ITINN delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina o rilpivirina; los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil o zidovudina; los inhibidores de la proteasa (IP) 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, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F. 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).

*En ensayos clínicos*

*Pacientes adultos no tratados previamente*

Los ensayos de fase 3 DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, incluyeron 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 1. 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 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 Estudios clínicos). 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 fallo virológico hasta la semana 48 o en el momento de la interrupción del tratamiento.

### 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 en 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 7 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 2 resistencia parcial a etravirina según el análisis Phenosense de Monogram.

### **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 de equilibrio 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<sub>0-24</sub>, la C<sub>máx</sub> y la C<sub>24</sub>. A continuación, se presenta la farmacocinética en estado de equilibrio 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	AUC <sub>0-24</sub>	C <sub>máx</sub>	C <sub>24</sub>
MG (% CV)	μM h	μM	nM
Doravirina 100 mg una vez al día	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (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<sub>24</sub> de doravirina de forma respectiva, mientras que la C<sub>máx</sub> no se vio afectada de forma significativa.

#### 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 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 Posología y forma de administración).

### 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 Posología y forma de administración).

### 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.

## **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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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, deberá 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 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*

No es necesario ajustar la dosis de doravirina en pacientes de edad avanzada (ver Propiedades farmacocinéticas).

##### *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 Propiedades farmacocinéticas).

##### *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 Propiedades farmacocinéticas).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de doravirina en pacientes menores de 18 años. 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 Propiedades farmacocinéticas).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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 Advertencias y precauciones especiales de empleo; Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Estos medicamentos son, entre otros, los siguientes:

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

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

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

Sustituciones de 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 Propiedades farmacodinámicas). No hay suficiente evidencia clínica para confirmar el uso de doravirina en pacientes infectados con el VIH-1 con evidencia de resistencia a ITINNs.

Uso con inductores de CYP3A

Se debe tener precaución al prescribir doravirina con medicamentos que puedan reducir la exposición de doravirina (ver Contraindicaciones; Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 inmune 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.

### **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 Propiedades farmacocinéticas). 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 Contraindicaciones; Propiedades farmacocinéticas).

La administración junto con rifabutina, inductor moderado de CYP3A, redujo las concentraciones de doravirina (ver Tabla 2). 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 Posología y forma de administración).

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 Posología y forma de administración).

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 2 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 2: 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 <sub>máx</sub> 0,86 (0,74; 1,01) C <sub>24</sub> 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 <sub>máx</sub> 0,88 (0,76; 1,01) C <sub>24</sub> 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.
Antibióticos		
naftilina	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 <sub>máx</sub> 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 <sub>máx</sub> 1,40 (1,21; 1,63) C <sub>24</sub> 0,90 (0,80; 1,01)  ↓ doravirina AUC 0,12 (0,10; 0,15) C <sub>máx</sub> 0,43 (0,35; 0,52) C <sub>24</sub> 0,03 (0,02; 0,04) (Inducción de CYP3A)	La administración de forma conjunta está contraindicada.
rifapentina	Interacción no estudiada.  Previsto:	La administración de forma conjunta está contraindicada.

	↓ doravirina (Inducción de CYP3A)	
rifabutina (300 mg UD, doravirina 100 mg DU)	↓ doravirina AUC 0,50 (0,45; 0,55) C <sub>máx</sub> 0,99 (0,85; 1,15) C <sub>24</sub> 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 <sub>máx</sub> 1,25 (1,05; 1,49) C <sub>24</sub> 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	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto: ↓ doravirina (Inducción de CYP3A)</p>	<p>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).</p>
Antivirales contra la hepatitis C		
<p>elbasvir + grazoprevir (50 mg de elbasvir UD + 200 mg de grazoprevir UD, doravirina 100 mg UD)</p>	<p>↑ doravirina AUC 1,56 (1,45; 1,68) C<sub>máx</sub> 1,41 (1,25; 1,58) C<sub>24</sub> 1,61 (1,45; 1,79) (Inhibición de CYP3A)</p> <p>↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C<sub>máx</sub> 0,96 (0,91; 1,01) C<sub>24</sub> 0,96 (0,89; 1,04)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C<sub>máx</sub> 1,22 (1,01; 1,47) C<sub>24</sub> 0,90 (0,83; 0,96)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis.</p>
<p>ledipasvir + sofosbuvir (90 mg de ledipasvir DU + 400 mg de sofosbuvir DU, doravirina 100 mg DU)</p>	<p>↑ doravirina AUC 1,15 (1,07; 1,24) C<sub>máx</sub> 1,11 (0,97; 1,27) C<sub>24</sub> 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C<sub>máx</sub> 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C<sub>máx</sub> 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C<sub>máx</sub> 1,03 (0,97; 1,09)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis.</p>
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto: ↔ doravirina</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis.</p>
sofosbuvir	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto:</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis.</p>

	↔ doravirina	
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.
ribavirina	Interacción no estudiada  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.  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 <sup>†</sup> (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 <sub>máx</sub> 1,06 (0,88; 1,28) C <sub>24</sub> 0,98 (0,88; 1,09)	No es necesario ajustar la dosis.

	<p>↑ dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C<sub>máx</sub> 1,43 (1,20; 1,71) C<sub>24</sub> 1,27 (1,06; 1,53) (Inhibición de BCRP)</p>	
raltegravir	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto: ↔ doravirina ↔ raltegravir</p>	No es necesario ajustar la dosis.
elvitegravir potenciado con ritonavir †	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A)</p> <p>↔ elvitegravir</p>	No es necesario ajustar la dosis.
elvitegravir potenciado con cobicistat	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto: ↑ doravirina (Inhibición de CYP3A)</p> <p>↔ elvitegravir</p>	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos		
tenofovir disoproxil (245 mg UD, doravirina 100 mg DU)	<p>↔ doravirina AUC 0,95 (0,80; 1,12) C<sub>máx</sub> 0,80 (0,64; 1,01) C<sub>24</sub> 0,94 (0,78; 1,12)</p>	No es necesario ajustar la dosis.
lamivudina + tenofovir disoproxil (300 mg de lamivudina DU + 245 mg de tenofovir disoproxil DU, doravirina 100 mg DU)	<p>↔ doravirina AUC 0,96 (0,87; 1,06) C<sub>máx</sub> 0,97 (0,88; 1,07) C<sub>24</sub> 0,94 (0,83; 1,06)</p> <p>↔ lamivudina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C<sub>máx</sub> 0,92 (0,81; 1,05)</p> <p>↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C<sub>máx</sub> 1,17 (0,96; 1,42)</p>	No es necesario ajustar la dosis.
abacavir	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto: ↔ doravirina ↔ abacavir</p>	No es necesario ajustar la dosis.
emtricitabina	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto: ↔ doravirina ↔ emtricitabina</p>	No es necesario ajustar la dosis.
tenofovir alafenamida	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto: ↔ doravirina ↔ tenofovir alafenamida</p>	No es necesario ajustar la dosis.
Inmunosupresores		
tacrolimus sirolimus	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Previsto: ↔ doravirina ↓ tacrolimus, sirolimus (Inducción de CYP3A)</p>	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 <sub>máx</sub> 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>24</sub> 0,80 (0,63; 1,03)  ↔ R-metadona AUC 0,95 (0,90; 1,01) C <sub>máx</sub> 0,98 (0,93; 1,03) C <sub>24</sub> 0,95 (0,88; 1,03)  ↔ S-metadona AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>máx</sub> 0,97 (0,91; 1,04) C <sub>24</sub> 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 <sub>máx</sub> 0,83 (0,80; 0,87)  ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C <sub>máx</sub> 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 <sub>máx</sub> 1,31 (1,17; 1,46) C <sub>24</sub> 2,91 (2,33; 3,62) (Inhibición de CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
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 <sub>máx</sub> 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 <sub>máx</sub> 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.
<p>↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = ausencia de cambios                      IC = intervalo de confianza; DU = dosis única; UD = una vez al día; DD = dos veces al día                      *AUC<sub>0-∞</sub> para dosis únicas, AUC<sub>0-24</sub> para una vez al día.                      †La interacción se evaluó únicamente con ritonavir.</p>		

## FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

### Embarazo

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

#### *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 Datos preclínicos sobre seguridad).

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 Datos preclínicos sobre seguridad).

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

### 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 Datos preclínicos sobre seguridad).

## 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 embrionario (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.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

PIFELTRO 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 doravirina (ver Reacciones adversas). Esto se debe tener en cuenta al evaluar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas.

### **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 por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas asociadas con doravirina cuando se usa en combinación con otros antirretrovirales

Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Raras	erupción pustular
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Poco frecuentes	hipofosfatemia
Raras	hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio <sup>1</sup>
Poco frecuentes	pesadilla, depresión <sup>2</sup> , ansiedad <sup>3</sup> , irritabilidad, estado confusional, ideación suicida
Raras	agresión, alucinación, trastorno de adaptación, alteración del humor, sonambulismo
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	cefalea, mareo, somnolencia
Poco frecuentes	alteración de la atención, deterioro de la memoria, parestesia, hipertonía, sueño deficiente
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raras	disnea, hipertrofia de amígdalas
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	náuseas, diarrea, flatulencia, dolor abdominal <sup>4</sup> , vómitos
Poco frecuentes	estreñimiento, molestia abdominal <sup>5</sup> , distensión abdominal, dispepsia, heces blandas <sup>6</sup> , trastorno de la motilidad gastrointestinal <sup>7</sup>
Raras	tenesmo rectal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	erupción <sup>8</sup>
Poco frecuentes	prurito
Raras	dermatitis alérgica, rosácea
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes	mialgia, artralgia
Raras	dolor musculoesquelético
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	

Raras	lesión renal aguda, trastorno renal, cálculo urinario, nefrolitiasis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	fatiga
Poco frecuentes	astenia, malestar general
Raras	dolor torácico, escalofríos, dolor, sed
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada <sup>9</sup>
Poco frecuentes	lipasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, amilasa elevada, hemoglobina disminuida
Raras	creatinfosfoquinasa en sangre elevada
<sup>1</sup> insomnio incluye: insomnio, insomnio inicial y trastorno del sueño <sup>2</sup> depresión incluye: depresión, estado de ánimo deprimido, depresión mayor y trastorno depresivo persistente <sup>3</sup> ansiedad incluye: ansiedad y trastorno de ansiedad generalizada <sup>4</sup> dolor abdominal incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen <sup>5</sup> molestia abdominal incluye: molestia abdominal y malestar epigástrico <sup>6</sup> heces blandas incluyen: heces blandas y heces anormales <sup>7</sup> trastorno de la motilidad gastrointestinal incluye: trastorno de la motilidad gastrointestinal y movimientos intestinales frecuentes <sup>8</sup> erupción incluye: erupción, erupción macular, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción papular y urticaria <sup>9</sup> alanina aminotransferasa elevada incluye: alanina aminotransferasa elevada y lesión traumática hepatocelular	

### 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 inmune grave. También se han notificado trastornos autoinmunes (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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

#### *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/mm<sup>3</sup>, 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 disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (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<sup>3</sup>; 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 %)	
<b>Resultado de la semana 48 (&lt; 40 copias/ml) según los factores basales</b>				
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 %)
<b>Variación media de CD4 con respecto al momento basal</b>				
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 (%)
<b>ARN del VIH-1 &lt; 40 copias/ml</b>	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
<b>Diferencias entre tratamientos † (IC del 95 %) ††</b>	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
<b>Variación media de CD4 con respecto al momento basal (células/mm<sup>3</sup>) **</b>	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 disoproxil (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 ITIAN, 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 %)	
<b>Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 &lt; 40 copias/ml según la pauta posológica inicial recibida</b>		
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 %)
<b>Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 &lt; 40 copias/ml según el recuento basal de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200 células/mm <sup>3</sup>	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ARN del VIH-1 ≥ 40 copias/ml <sup>†</sup>	3 %	4 %
<b>Sin datos virológicos dentro de la ventana de tiempo</b>	8 %	3 %
Retirados del ensayo debido a AA o Muerte <sup>‡</sup>	3 %	0
Retirados del ensayo por otras razones <sup>§</sup>	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><sup>†</sup>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><sup>‡</sup>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><sup>§</sup>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 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).

#### **SOBREDOSIS**

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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

#### **PRESENTACIONES**

Frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar por debajo de 30°C. Conservar los comprimidos y el desecante en el frasco original, y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

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

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.024

Fabricado por: **MSD International GmbH**, Kilsheelan, Clonmel, Co.Tipperary – Irlanda

Acondicionado primario y secundario por: **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN – Holanda

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: .....

MK1439-ARG-2019-020639

**PROYECTO DE PROSPECTO**



EMA/H/C/004747/IB/0008 – Nov2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-33868832 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.01 18:53:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.01 18:53:17 -03:00