

I. Denominación distintiva

PIFELTRO®

II. Denominación genérica

Doravirina

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Tableta

Cada Tableta contiene:

Doravirina 100 mg

Excipiente c.b.p..... 1 tableta

IV. Indicaciones Terapéuticas

PIFELTRO está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a la clase de los Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTRs).

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Clase Terapéutica

Antirretroviral de la clase de los Inhibidores No Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (INNTR) del VIH-1.

Farmacocinética

Se estudió la farmacocinética de doravirina en sujetos sanos y en pacientes infectados con VIH-1. La farmacocinética de doravirina es similar en sujetos sanos y en pacientes infectados con VIH-1. El estado estable se alcanza generalmente en el Día 2 de la dosificación diaria, con proporciones de acumulación de 1.2 a 1.4 para el AUC₀₋₂₄ (por las siglas en inglés para *Area Under the Curve*, Área bajo la Curva), C_{máx} y C₂₄. La farmacocinética de estado estable de doravirina después de la administración de 100 mg una vez al día en pacientes infectados con VIH-1, según el análisis farmacocinético de la población, se proporciona a continuación.

Parámetro MG (% de CV)	ABC ₀₋₂₄ µM hr	C _{máx} µM	C ₂₄ nM
Doravirina, 100 mg una vez al día	37.8 (29)	2.26 (19)	930 (63)
MG: media geométrica, % de CV: coeficiente de variación geométrico			

Absorción

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

Distribución

Con base en la administración IV de una microdosis, el volumen de distribución de doravirina es de 60.5 L. Doravirina se une a proteínas plasmáticas en un 76%, aproximadamente.

Metabolismo

Con base en la información *in vitro*, doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A.

Eliminación

Doravirina tiene una vida media terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente 15 horas. Doravirina se elimina principalmente por medio de metabolismo oxidativo mediado por el CYP3A4. La excreción de fármaco inalterado por vía urinaria es menor. No se espera que la excreción biliar del fármaco inalterado sea significativa.

Efecto de los Alimentos sobre la Absorción Oral

La administración de una sola tableta de PIFELTRO con una comida rica en grasas en sujetos sanos dió como resultado un aumento de 16% y 36% en el AUC y C_{24} de doravirina, respectivamente, mientras que la $C_{máx}$ no se vio afectada significativamente.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

La excreción renal de doravirina es menor: aproximadamente el 6% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina. En un estudio que comparó a 8 pacientes con insuficiencia renal grave con 8 pacientes sin insuficiencia renal, la exposición a dosis única de doravirina fue 43% mayor en pacientes con insuficiencia renal grave. En un análisis farmacocinético poblacional en el que participaron pacientes con CrCl entre 17 y 317 ml/min, la función renal no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de doravirina. No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado a doravirina en pacientes con enfermedad renal terminal o en pacientes sometidos a diálisis (ver *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

Insuficiencia Hepática

Doravirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. No hubo una diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de doravirina en un estudio que comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) con 8 pacientes sin insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado doravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

Población Pediátrica

No se han establecido las recomendaciones farmacocinéticas y de dosificación de PIFELTRO en pacientes menores de 18 años (ver *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

Personas de Edad Avanzada

No se han identificado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de doravirina en pacientes de al menos 65 años de edad en comparación con pacientes menores de 65 años en un estudio de Fase I o en un análisis farmacocinético de la población (ver *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

Raza

No se han identificado diferencias raciales clínicamente relevantes en la farmacocinética de doravirina con base en un análisis farmacocinético poblacional de doravirina en sujetos sanos y con infección por VIH-1.

Sexo

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre hombres y mujeres para doravirina.

Farmacodinamia

Efectos en el Electrocardiograma

Con una dosis de doravirina de 1,200 mg, que proporciona aproximadamente 4 veces la concentración máxima observada después de la dosis máxima aprobada, doravirina no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

Microbiología

Mecanismo de Acción

Doravirina es un inhibidor piridinona no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH-1 e inhibe la replicación del VIH-1 mediante inhibición no competitiva de la transcriptasa reversa (RT) del VIH-1. Doravirina no inhibe las ADN polimerasas celulares humanas α , β y la ADN polimerasa mitocondrial γ .

Actividad Antiviral en Cultivo Celular

Doravirina exhibió un valor de EC₅₀ de 12.0±4.4 nM frente a cepas de laboratorio de tipo salvaje de VIH-1 cuando se sometieron a prueba en presencia de 100% de suero humano normal (NHS, por *normal human serum*) usando células de reporte MT4-GFP. Doravirina demostró actividad antiviral contra un amplio panel de aislamientos primarios de VIH-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) con valores de EC₅₀ que van desde 1.2 nM hasta 10.0 nM.

Actividad Antiviral en Combinación con otros Agentes antivirales del VIH

La actividad antiviral de doravirina no fue antagónica cuando se combinó con los INNTRs: delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina o rilpivirina; los Inhibidores Nuclósidos de la Transcriptasa Reversa (INTRs): abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), zidovudina; los Inhibidores de la Proteasa (IPs): darunavir o indinavir; el inhibidor de fusión enfuvirtida; el antagonista del co-receptor CCR5 maraviroc; o el inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa: raltegravir.

Resistencia

En Cultivo Celular

Se seleccionaron cepas resistentes a doravirina en cultivo celular a partir de VIH-1 de tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a INNTR. Las sustituciones emergentes de aminoácidos observadas en la Transcriptasa Reversa incluyeron: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F.

En Estudios Clínicos

En Adultos Sin Tratamiento Antirretroviral Previo

En los brazos de tratamiento de doravirina de los estudios en población sin tratamiento previo DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (n=747), a la Semana 48, se observaron sustituciones de resistencia emergentes asociadas a doravirina en 7 de 30 pacientes en el subconjunto de análisis de resistencia (pacientes con ARN de VIH-1 mayor de 400 copias por mL en la falla virológica o durante la suspensión temprana del estudio y con datos de resistencia). En el brazo de tratamiento de darunavir + ritonavir (DRV+r) del estudio DRIVE-FORWARD (n=383), no se observaron sustituciones de resistencia emergente asociadas a darunavir en los 11 pacientes en el subconjunto de análisis de resistencia. En el brazo de tratamiento de efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) del estudio DRIVE-AHEAD (n=364), se observaron sustituciones de resistencia emergentes asociadas a efavirenz en 12 de 24 pacientes en el subconjunto de análisis de resistencia.

Las sustituciones de resistencia emergentes asociadas con doravirina en la Transcriptasa Reversa incluyeron una o más de las siguientes: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R e Y318Y/F.

En el brazo de tratamiento con doravirina del estudio DRIVE-FORWARD entre las Semanas 48 y 96, un paciente desarrolló las sustituciones asociadas a resistencia a doravirina, RT V106A y P225H. Las sustituciones asociadas a resistencia que aparecieron fueron RT V106A y P225H y confirieron una reducción >95 veces en la sensibilidad a doravirina. En el estudio DRIVE-FORWARD entre las Semanas 48 y 96, ningún paciente mostró la aparición de sustituciones asociadas a resistencia a darunavir. En el estudio DRIVE-AHEAD, entre las Semanas 48 y 96, 3 pacientes en el brazo de tratamiento de EFV/FTC/TDF mostraron la aparición de sustituciones asociadas a resistencia a efavirenz.

En Adultos con Supresión Viroológica

En el estudio clínico DRIVE-SHIFT, ningún paciente de los 2 grupos, sea del grupo de cambio inmediato (n=447) o retrasado (n=209), desarrolló resistencia genotípica o fenotípica a doravirina, lamivudina, o TDF, durante el tratamiento con DELSTRIGO. Un sujeto desarrolló mutación RT M184M/I y resistencia fenotípica a lamivudina y emtricitabina durante el tratamiento con su régimen inicial. Ninguno de los 24 pacientes (11 en el grupo de cambio inmediato [Día 1], 13 en el grupo de cambio retrasado [Semana 24]) con mutaciones iniciales a INNTR (RT K103N, G190A, o Y181C) experimentaron fracaso virológico hasta la Semana 48 o en el momento de la discontinuación.

Resistencia Cruzada

Las cepas de laboratorio de VIH-1 que albergan las mutaciones comunes asociadas a INNTR: K103N, Y181C o sustituciones K103N/Y181C en Transcriptasa Reversa muestran una disminución, menor de tres veces, en la sensibilidad a doravirina en comparación con el virus de tipo salvaje cuando se evalúan en presencia de 100% de NHS. En los estudios *in vitro*, doravirina pudo suprimir las siguientes sustituciones asociadas con INNTR: mutantes K103N, Y181C y G190A bajo concentraciones clínicamente relevantes.

Se evaluó la sensibilidad a doravirina en presencia de 10% de suero fetal bovino en un panel de 96 aislamientos clínicos diversos que contenían mutaciones asociadas con INNTR. Los aislamientos clínicos que contenían la sustitución de Y188L o sustituciones de V106 en combinación con A98G, H221Y, P225H, F227C o Y318F mostraron una reducción de la sensibilidad a doravirina 100 veces mayor.

Las sustituciones asociadas a resistencia a doravirina surgidas durante el tratamiento pueden conferir resistencia cruzada a efavirenz, rilpivirina, nevirapina y etravirina. De los 8 pacientes con falla virológica que desarrollaron resistencia fenotípica a doravirina, todos tuvieron resistencia fenotípica a nevirapina, 6 tuvieron resistencia fenotípica a efavirenz, 4 tuvieron resistencia fenotípica a rilpivirina y 2 tuvieron resistencia parcial a etravirina en función del ensayo Monogram Phenosense.

Estudios Clínicos

Pacientes Adultos Sin Tratamiento Antirretroviral Previo (población *naive*)

La eficacia de PIFELTRO se basa en los análisis de información de 96 semanas de dos estudios aleatorizados, multi-céntricos, doble ciego, de Fase III con control activo (DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD) en pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales (n=1,494).

En DRIVE-FORWARD, 766 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis ya sea de PIFELTRO una vez al día u 800/100 mg de DRV+r una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC) seleccionado por el investigador. Al inicio del estudio, la edad promedio de los pacientes era de 33 años, 16% eran mujeres, 27% no blancos, 4% tenía co-infección con el virus de la hepatitis B y/o C, el 10% tenía antecedentes de SIDA, el 20% tenía ARN del VIH -1 mayor de 100,000 copias/mL, el 86% tenía Cuenta de células T CD4+ mayor de 200 células/mm³, el 13% recibió ABC/3TC y el 87% recibió FTC/TDF; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En DRIVE-AHEAD, 728 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis ya sea de DELSTRIGO (DOR/3TC/TDF) o de EFV/FTC/TDF una vez al día. Al inicio del estudio, la edad promedio de los pacientes era de 31 años, 15% eran mujeres, 52% eran no blancos, el 3% tenía co-infección por hepatitis B o C, el 14% tenía antecedentes de SIDA, el 21% tenía ARN del VIH-1 de más de 100,000 copias/mL, y el 88% tenía un Cuenta de células T CD4+ mayor a 200 células/mm³; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Los resultados de la Semana 96 para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD se proporcionan en la Tabla 1. La tabulación comparativa tiene el fin de simplificar la presentación; no deben hacerse comparaciones directas entre los estudios debido a diferencias en sus diseños.

En DRIVE-FORWARD, PIFELTRO demostró una eficacia consistente entre todos los factores pronósticos demográficos y basales, incluidos género, raza, etnia, esquema de tratamiento de INTR, ARN basal de VIH-1 ($\leq 100,000$ o $>100,000$ copias/mL), Cuenta de células T CD4+ y subtipos virales. Los Cuentas promedio de células T CD4+ en PIFELTRO y los grupos de DRV+ r aumentaron desde el nivel basal en 224 y 207 células/mm³, respectivamente.

En DRIVE-AHEAD, DELSTRIGO (DOR/3TC/TDF) demostró una eficacia consistente entre los factores pronósticos demográficos y basales, incluidos género, raza, etnia, ARN basal de VIH-1 ($\leq 100,000$ o $>100,000$ copias/mL), Cuenta de células T CD4+ y subtipos virales. Los Cuentas promedio de células T CD4+ incrementaron desde el nivel basal en los grupos de PIFELTRO-DOR/3TC/TDF y EFV/FTC/TDF en 238 y 223 células/mm³, respectivamente.

Tabla 1: Desenlaces Viroológicos en la Semana 96 en Pacientes Adultos Infeccionados por el VIH-1 Sin Tratamiento Antirretroviral Previo

Desenlace	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO+ 2 INTRs Una vez al día N = 383	DRV+ r + 2 INTRs Una vez al día N = 383	DELSTRIGO Una vez al día N = 364	DELSTRIGO Una vez al día N = 364
ARN de VIH-1 <50 copias/mL	73%	66%	78%	74%
Diferencias entre tratamientos (IC del 95 %)*	7.1% (0.5%, 13.7%)		3.5% (-2.4%, 10.0%)	
ARN de VIH-1 ≥ 50 copias/mL[†]	17%	20%	15%	12%
No hay Información Viroológica en la Ventana de la Semana 96	10%	14%	7%	14%
Razones				
Descontinuación del estudio debida a EA o muerte [‡]	2%	4%	3%	8%
Descontinuación del estudio por otros motivos [§]	7%	9%	4%	6%
En estudio pero información faltante en la ventana	<1%	1%	<1%	<1%
Proporción (%) de Pacientes con ARN de VIH-1 <50 copias/mL en la Semana 48 por Categoría Basal y Demográfica				
Sexo				
Masculino	73% (N = 315)	82% (N = 319)	84% (N = 305)	80% (N = 311)
Femenino	73% (N = 64)	67% (N = 57)	85% (N = 59)	83% (N = 53)
Raza				
Blanca	78% (N = 277)	69% (N = 276)	80% (N = 176)	74% (N = 170)
No blanca	59% (N = 102)	59% (N = 99)	76% (N = 188)	74% (N = 194)
Origen étnico				
Hispano o Latino	78% (N = 91)	64% (N = 85)	81% (N = 126)	77% (N = 119)
No hispano o Latino	72% (N = 283)	67% (N = 285)	76% (N = 238)	72% (N = 239)
Esquema de tratamiento de INTR				
FTC/TDF	72% (N = 329)	66% (N = 328)	-	-
ABC/3TC	80% (N = 50)	67% (N = 48)	-	-
ARN de VIH-1 basal (copias/mL)				
≤100,000 copias/mL	76% (N = 297)	67% (N = 303)	80% (N = 291)	77% (N = 282)
>100,000 copias/mL	62% (N = 82)	60% (N = 72)	67% (N = 73)	62% (N = 82)
Cuenta de células T CD4+ (células/mm³)				
≤200 células/mm ³	65% (N = 40)	52% (N = 65)	59% (N = 44)	70% (N = 46)
>200 células/mm ³	74% (N = 339)	69% (N = 311)	80% (N = 320)	74% (N = 318)
Subtipo Viral[¶]				
Subtipo B	72% (N = 262)	67% (N = 266)	80% (N = 232)	72% (N = 253)
Subtipo diferente a B	75% (N = 117)	63% (N = 110)	73% (N = 130)	77% (N = 111)
<p>*Los ICs del 95% para las diferencias de tratamiento se calcularon usando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato. [†]Incluye a los pacientes que suspendieron el fármaco del estudio o el estudio antes de la Semana 96 por falta o pérdida de eficacia y pacientes con ARN de VIH-1 igual o superior a 50 copias/mL en la ventana de la Semana 96. [‡]El subtipo viral no estuvo disponible para dos pacientes [§]Incluye pacientes que suspendieron debido a un evento adverso (EA) o muerte, si esto no dio como resultado información virológica en la ventana de la Semana 96. [¶]Otras Razones incluyen: perdido para el seguimiento, incumplimiento con el fármaco de estudio, decisión del médico, embarazo, desviación del protocolo, falla durante la pre-selección, retiro por parte del sujeto. Nota: INTRs = FTC/TDF o ABC/3TC.</p>				

P007 fue un estudio de Fase IIb en pacientes adultos infectados con VIH-1 sin exposición previa a tratamiento con antirretrovirales (n = 340). En la Parte I, los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de 4 dosis de PIFELTRO o EFV, cada una en combinación con FTC/TDF. Después de la Semana 24, todos los pacientes aleatorizados para recibir PIFELTRO fueron cambiados (o se mantuvieron) a 100 mg de PIFELTRO. Los pacientes adicionales fueron aleatorizados en la Parte II para recibir ya fuese 100 mg de PIFELTRO o EFV, cada uno en combinación con FTC/TDF. En ambas partes del estudio, PIFELTRO y EFV se administraron como tratamiento ciego y FTC/TDF se administró en modalidad abierta.

En la Semana 48, la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 inferior a 50 copias/mL fue del 79% (85/108) y del 82% (89/108) para 100 mg de PIFELTRO y EFV, respectivamente. En la Semana 96, la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 inferior a 50 copias/mL fue de 76% (82/108) y 76% (82/108) para 100 mg de PIFELTRO y EFV, respectivamente. En la Semana 48, los Cuentas promedio de células T CD4+ en los grupos de 100 mg de PIFELTRO y EFV aumentaron desde el valor basal en 192 y 195 células/mm³, respectivamente. En la Semana 96, los Cuentas promedio de células T CD4+ en los grupos de 100 mg de PIFELTRO y EFV aumentaron desde el valor basal en 259 y 264 células/mm³, respectivamente.

Pacientes Adultos con Supresión Viroológica

La eficacia de cambiar de un régimen inicial de dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un INNTR a un nuevo régimen con DELSTRIGO, se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto (DRIVE-SHIFT), en adultos infectados por VIH-1 con supresión virológica. Los pacientes debían haber tenido supresión virológica (ARN de VIH-1 <50 copias/mL) en su régimen inicial durante al menos 6 meses antes del ingreso al estudio, sin antecedentes de fracaso virológico. Los pacientes fueron aleatorizados a cambiar ya sea a DELSTRIGO al inicio [n=447, Grupo de Cambio Inmediato, (ISG, por las siglas en inglés para Immediate Switch Group)], o continuar con su régimen inicial hasta la Semana 24, punto en el cual cambiaron a DELSTRIGO [n=223, Grupo de Cambio Retrasado (DSG, por las siglas en inglés para Delayed Switch Group)]. Al inicio, la mediana de la edad de los pacientes era de 43 años, 16% eran mujeres, y 24% eran no-blancos.

En el estudio DRIVE-SHIFT, se demostró que un cambio inmediato a DELSTRIGO fue no-inferior a la Semana 48 en comparación con la continuación con el régimen inicial a la Semana 24, según lo evaluado por la proporción de paciente con ARN de VIH-1 <50 copias/mL. Se observaron resultados consistentes en la comparación de cada grupo de tratamiento a la Semana 24. Los resultados por grupo de tratamiento se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Desenlaces Viroológicos en DRIVE-SHIFT en Pacientes infectados con VIH-1 con Supresión Viroológica que Cambiaron a DELSTRIGO

Desenlace	DELSTRIGO ISG Una Vez al Día Semana 48 N=447	Régimen Basal DSG Semana 24 N=223
ARN de VIH-1 <50 copias/mL	91%	95%
ISG-DSG, Diferencia (IC del 95%)*	3.8% (-7.9%, 0.3%)*	
ARN de VIH-1 ≥ 50 copias/mL [†]	2%	2%
Sin Información Viroológica Dentro de la Ventana de Tiempo	8%	4%
Descontinuación del estudio debido a EA o Muerte [‡]	3%	0
Descontinuación del estudio por Otras Razones [§]	4%	4%
En el estudio pero con información faltante en la ventana	0	0
Proporción (%) de Pacientes con ARN de VIH-1 <50 copias/mL por Categoría Basal y Demográfica		
Sexo		
Masculino	91% (N = 372)	94% (N = 194)
Femenino	91% (N = 75)	100% (N = 29)
Raza		
Blanca	90% (N = 344)	95% (N = 168)
No-blanca	93% (N = 103)	93% (N = 55)
Origen étnico		
Hispano o Latino	88% (N = 99)	91% (N = 45)
No-Hispano o Latino	91% (N = 341)	95% (N = 175)
Cuenta de células CD4+ T (células/mm³)		
<200 células/mm ³	85% (N = 13)	75% (N = 4)
≥200 células/mm ³	91% (N = 426)	95% (N = 216)
<p>* El IC del 95% para la diferencia de tratamiento se calculó utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato.</p> <p>[†]Incluye pacientes que descontinuaron el fármaco de estudio o el estudio antes de la Semana 48 para ISG o antes de la Semana 24 para DSG por falta o pérdida de eficacia y pacientes con ARN de VIH-1 ≥50 copias/mL en la Ventana de la Semana 48 para ISG y en la ventana de la Semana 24 para DSG.</p> <p>[‡]Incluye pacientes que descontinuaron debido a evento adverso (EA) o muerte si esto resultó en falta de información virológica bajo tratamiento durante la ventana especificada.</p> <p>[§]Otras Razones incluyen: perdido de seguimiento, falta de cumplimiento con el fármaco en estudio, decisión del médico, desviación del protocolo, abandono por el sujeto.</p> <p>Régimen Inicial = Inhibidor de Proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat (específicamente atazanavir, darunavir, o lopinavir), o elvitegravir potenciado con cobicistat, o INNTR (específicamente efavirenz, nevirapina, o rilpivirina), cada uno administrado con dos INTRs.</p>		

VI. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier excipiente listado en la sección III Forma Farmacéutica y Formulación.

PIFELTRO no debe co-administrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de PIFELTRO (Ver *PRECAUCIONES GENERALES*, y *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*). Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

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

VII. Precauciones Generales

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 INNTR y el uso de doravirina

Doravirina no ha sido evaluada en pacientes con falla virológica previa a cualquier otro tratamiento antirretroviral. Las mutaciones asociadas a los INNTR detectadas en el cribado del estudio fueron criterio de exclusión en los estudios Fase III y IIb. No se ha establecido un punto de corte para la reducción de la sensibilidad, que esté asociado con una reducción en la eficacia clínica (ver *FARMACOCINÉTICA* y *FARMACODINAMIA*). No hay suficiente evidencia clínica para confirmar el uso de doravirina en pacientes infectados con el VIH-1 con evidencia de resistencia a la clase INNTR.

Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al prescribir PIFELTRO con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina (ver *CONTRAINDICACIONES*, *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*, y *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con tratamiento antirretroviral combinado. Durante la fase inicial de tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) o tuberculosis), que pudieran requerir evaluación y tratamiento adicionales.

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

Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria

Los pacientes deben ser informados sobre los efectos de fatiga, mareo y somnolencia que fueron reportados durante el tratamiento con PIFELTRO (ver *REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS*). Esto debe considerarse cuando se evalúa la habilidad de un paciente para conducir u operar maquinaria.

Lactosa

Las tabletas contienen lactosa monohidratada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

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

Los estudios en animales con doravirina no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

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 PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

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 pecho si están tomando PIFELTRO.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia que se consideraron posibles o probables relacionadas con doravirina fueron náuseas (6%) y cefalea (5%).

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
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	erupción pustular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	hipomagnesemia, hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio, pesadilla, depresión ¹
Poco frecuentes	ansiedad ² , irritabilidad, agresión, alucinación, trastorno de adaptación, estado confusional, alteración del humor, sonambulismo, ideación suicida
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	cefalea, mareo, somnolencia
Poco frecuentes	alteración de la atención, deterioro de la memoria, hipertensión, parestesia, sueño deficiente
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	disnea, hipertrofia de amígdalas
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas, diarrea, dolor abdominal ³ , vómitos
Poco frecuentes	estreñimiento, flatulencia, molestia abdominal ⁴ , distensión abdominal, dispepsia, heces blandas ⁵ , trastorno de la motilidad gastrointestinal ⁶ , tenesmo rectal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	erupción ⁷
Poco frecuentes	prurito, dermatitis alérgica, rosácea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	dolor musculoesquelético, mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	lesión renal aguda, trastorno renal, cálculo urinario, nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga
Poco frecuentes	astenia, dolor torácico, malestar general, escalofríos, dolor, sed
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, lipasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, amilasa elevada, hemoglobina disminuida, creatinfosfoquinasa en sangre elevada

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

Eventos Adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, el análisis de pacientes con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 se presenta en la Tabla 4. Una menor proporción estadísticamente significativamente de los pacientes tratados con DELSTRIGO en comparación con pacientes tratados con EFV/FTC/TDF reportaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías predeterminadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y sentidos alterados. A la Semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue 26% (96/364) en el grupo DELSTRIGO y 59% (213/364) en el grupo EFV/FTC/TDF.

Tabla 4: DRIVE-AHEAD - Análisis de Pacientes con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	DELSTRIGO Una vez al día N = 364	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 364	Diferencia de tratamientos (DELSTRIGO) Estimación (CI del 95%)*	Valor de p bilateral
Pacientes con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps [†]
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps [†]
*Los IC (Intervalos de Confianza) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No Pre-especificado para las pruebas estadísticas.				

Descontinuación debida a eventos adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios en población *naive* (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción más baja estadísticamente significativamente de pacientes que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado con EFV (6.1%) [Diferencia entre tratamientos -3.4%, valor de p 0.012].

Estudios Clínicos en Adultos con Supresión Viroológica

La seguridad de DELSTRIGO en adultos con supresión virológica se basó en información de la Semana 48 de 670 pacientes en el estudio DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un estudio aleatorizado, internacional, multicéntrico, abierto, en el cual pacientes con supresión virológica fueron cambiados desde un régimen inicial que contenía dos INTRs en combinación con un Inhibidor de la Proteasa potenciados por ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado por cobicistat, o un INNTR, a un nuevo régimen con DELSTRIGO. De manera general, el perfil de seguridad en pacientes adultos con supresión virológica fue similar al de pacientes sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Estudios de Interacción Farmacológica

La doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben el CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de doravirina y fármacos que inducen el CYP3A puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina. La co-administración de doravirina y fármacos que inhiben al CYP3A puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina tenga un efecto clínicamente relevante en la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP. Se realizaron estudios de interacción farmacológica con doravirina y otros fármacos con posibilidad de ser co-administrados o utilizados comúnmente para evaluar interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la co-administración de otros fármacos en los valores de la $C_{m\acute{a}x}$, AUC y C_{24} de doravirina se resumen en la Tabla 5. Los efectos de la co-administración de doravirina en la $C_{m\acute{a}x}$ y los valores del AUC de otros medicamentos se resumen en la tabla 6.

Tabla 5: Interacciones Farmacológicas: Cambios en los Valores de los Parámetros Farmacocinéticos de Doravirina en presencia del Medicamento Co-administrado

Medicamento Co-administrado	Esquema de medicamento Co-administrado	Esquema de doravirina	N	Razón de Media Geométrica (CI del 90%) de la Farmacocinética de Doravirina con/sin Fármaco Co-administrado (Sin Efecto = 1.00)		
				AUC*	C _{máx}	C ₂₄
Agentes Antifúngicos Azólicos						
ketoconazol	400 mg QD	100 mg SD	10	3.06 (2.85, 3.29)	1.25 (1.05, 1.49)	2.75 (2.54, 2.98)
Antimicobacterianos						
rifampicina	600 mg SD	100 mg SD	11	0.91 (0.78, 1.06)	1.40 (1.21, 1.63)	0.90 (0.80, 1.01)
	600 mg QD	100 mg SD	10	0.12 (0.10, 0.15)	0.43 (0.35, 0.52)	0.03 (0.02, 0.04)
rifabutina	300 mg QD	100 mg SD	12	0.50 (0.45, 0.55)	0.99 (0.85, 1.15)	0.32 (0.28, 0.35)
Agentes Antivirales para VIH						
ritonavir	100 mg BID	50 mg SD	8	3.54 (3.04, 4.11)	1.31 (1.17, 1.46)	2.91 (2.33, 3.62)
dolutegravir	50 mg QD	200 mg QD	11	1.00 (0.89, 1.12)	1.06 (0.88, 1.28)	0.98 (0.88, 1.09)
efavirenz [†]	600 mg QD	100 mg QD Día 1	17	0.38 (0.33, 0.45)	0.65 (0.58, 0.73)	0.15 (0.10, 0.23)
	600 mg QD	100 mg QD estado estable	17	0.68 (0.58, 0.80)	0.86 (0.77, 0.97)	0.50 (0.39, 0.64)
tenofovir DF	300 mg QD	100 mg SD	7	0.95 (0.80, 1.12)	0.80 (0.64, 1.01)	0.94 (0.78, 1.12)
lamivudina + tenofovir DF	300 mg de lamivudina SD + 300 mg de tenofovir DF SD	100 mg SD	15	0.96 (0.87, 1.06)	0.97 (0.88, 1.07)	0.94 (0.83, 1.06)
Agentes Antivirales para Hepatitis C						
elbasvir + grazoprevir	50 mg de elbasvir QD + 200 mg de grazoprevir QD	100 mg QD	12	1.56 (1.45, 1.68)	1.41 (1.25, 1.58)	1.61 (1.45, 1.79)
ledipasvir + sofosbuvir	90 mg de ledipasvir SD + 400 mg de sofosbuvir SD	100 mg SD	14	1.15 (1.07, 1.24)	1.11 (0.97, 1.27)	1.24 (1.13, 1.36)
Agentes Reductores de Ácido						
antiácido (suspensión oral de hidróxido de aluminio y magnesio)	20 mL SD	100 mg SD	14	1.01 (0.92, 1.11)	0.86 (0.74, 1.01)	1.03 (0.94, 1.12)
pantoprazol	40 mg QD	100 mg SD	13	0.83 (0.76, 0.91)	0.88 (0.76, 1.01)	0.84 (0.77, 0.92)
Analgésicos Opioides						
metadona	20-200 mg QD dosis individualizada	100 mg QD	14	0.74 (0.61, 0.90)	0.76 (0.63, 0.91)	0.80 (0.63, 1.03)
CI = intervalo de confianza; SD = dosis única; QD = una vez al día; BID = dos veces al día *ABC _{0-∞} para dosis única, ABC ₀₋₂₄ para una vez al día †La interacción se evaluó después del cese del tratamiento con efavirenz.						

Tabla 6: Interacciones Farmacológicas: Cambios en los Valores de los Parámetros Farmacocinéticos para los Fármacos Co-administrados en presencia de Doravirina

Medicamento Co-administrado	Esquema de medicamento Co-administrado	Esquema de Doravirina	N	Relación Media geométrica [CI del 90 %] Farmacocinética del fármaco con/sin doravirina co-administrada (Sin efecto = 1.00)		
				AUC*	C _{máx}	C ₂₄
Substrato de CYP3A						
midazolam	2 mg SD	120 mg QD	7	0.82 (0.70, 0.97)	1.02 (0.81, 1.28)	-
Agentes Antivirales para VIH						
dolutegravir	50 mg QD	200 mg QD	11	1.36 (1.15, 1.62)	1.43 (1.20, 1.71)	1.27 (1.06, 1.53)
lamivudina	300 mg de lamivudina SD + 300 mg de tenofovir DF SD	100 mg SD	15	0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)	-
tenofovir DF	300 mg de lamivudina SD + 300 mg de tenofovir DF SD	100 mg SD	15	1.11 (0.97, 1.28)	1.17 (0.96, 1.42)	-
Agentes Antivirales para Hepatitis C						
elbasvir	50 mg de elbasvir QD + 200 mg de grazoprevir QD	100 mg QD	12	0.96 (0.90, 1.02)	0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.89, 1.04)
grazoprevir	50 mg de elbasvir QD + 200 mg de grazoprevir QD	100 mg QD	12	1.07 (0.94, 1.23)	1.22 (1.01, 1.47)	0.90 (0.83, 0.96)
ledipasvir	90 mg de ledipasvir SD + 400 mg de sofosbuvir SD	100 mg SD	14	0.92 (0.80, 1.06)	0.91 (0.80, 1.02)	--
sofosbuvir	90 mg de ledipasvir SD + 400 mg de sofosbuvir SD	100 mg SD	14	1.04 (0.91, 1.18)	0.89 (0.79, 1.00)	--
GS-331007	90 mg de ledipasvir SD + 400 mg de sofosbuvir SD	100 mg SD	14	1.03 (0.98, 1.09)	1.03 (0.97, 1.09)	--
Anticonceptivos Orales						
etinilestradiol	0.03 mg de etinilestradiol + 0.15 mg de levonorgestrel SD	100 mg QD	19	0.98 (0.94, 1.03)	0.83 (0.80, 0.87)	--
levonorgestrel	0.03 mg de etinilestradiol + 0.15 mg de levonorgestrel SD	100 mg QD	19	1.21 (1.14, 1.28)	0.96 (0.88, 1.05)	--
Estatinas						
atorvastatina	20 mg SD	100 mg QD	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.67 (0.52, 0.85)	-
Antidiabéticos						
metformina	1000 mg SD	100 mg QD	14	0.94 (0.88, 1.00)	0.94 (0.86, 1.03)	-
Analgésicos Opioides						
metadona (R-metadona)	20-200 mg QD dosis individualizada	100 mg QD	14	0.95 (0.90, 1.01)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)

Medicamento Co-administrado	Esquema de medicamento Co-administrado	Esquema de Doravirina	N	Relación Media geométrica [CI del 90 %] Farmacocinética del fármaco con/sin doravirina co-administrada (Sin efecto = 1.00)		
				AUC*	C _{máx}	C ₂₄
metadona (S-metadona)	20-200 mg QD dosis individualizada	100 mg QD	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.97 (0.91, 1.04)	0.97 (0.86, 1.10)

CI = intervalo de confianza; SD = dosis única; QD = una vez al día.
 *ABC_{0-∞} para dosis única, ABC₀₋₂₄ para una vez al día

Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por el CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de PIFELTRO y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina (ver *CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES GENERALES, y más arriba*). La co-administración de PIFELTRO y fármacos que son inhibidores de CYP3A pueden resultar en el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por enzimas CYP.

La Tabla 7 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con PIFELTRO, pero no es exhaustiva.

Tabla 7: Interacciones Establecidas y Otras Interacciones Farmacológicas Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis o en el Esquema con Base en los Estudios de Interacción Farmacológica o Interacción Prevista

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario Clínico
Agentes antivirales para VIH		
efavirenz* etravirina nevirapina	↓ doravirina	El uso concomitante de PIFELTRO con efavirenz, etravirina y nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de CYP3A).
IPs potenciados con ritonavir† (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	↑ doravirina ↔ IPs potenciados	El uso concomitante de PIFELTRO con IPs potenciados con ritonavir o elvitegravir potenciado con ritonavir puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando PIFELTRO se co-administra con IPs potenciados con ritonavir o con elvitegravir potenciado con ritonavir.
elvitegravir potenciado con ritonavir	↔ elvitegravir	

IPs potenciados con cobicistat (darunavir, atazanavir)	↑ doravirina ↔ IPs potenciados	El uso concomitante de PIFELTRO con IPs potenciados con cobicistat o elvitegravir potenciado con cobicistat puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).
elvitegravir potenciado con cobicistat	↔ elvitegravir	No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando PIFELTRO se co-administra con IPs potenciados con cobicistat o con elvitegravir potenciado con cobicistat.
IPs no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	↑ doravirina ↔ IPs no potenciados	El uso concomitante de PIFELTRO con IPs no potenciados puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de dosis cuando PIFELTRO se co-administra con IPs no potenciados.
Antimicobacterianos		
rifabutin*	↓ doravirina ↔ rifabutin	El uso concomitante de PIFELTRO con rifabutin puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A). Si PIFELTRO se co-administra con rifabutin, se debe tomar una tableta de PIFELTRO dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia) [ver DOSIS Y VÍA ADMINISTRACIÓN].
Agentes Antifúngicos Azólicos		
fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina ↔ agentes antifúngicos azólicos	El uso concomitante de PIFELTRO con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de PIFELTRO (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis de doravirina cuando PIFELTRO se co-administra con agentes antifúngicos azólicos.
<p>↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio *La interacción entre PIFELTRO y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. †La interacción se evaluó solo con ritonavir. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas. IPs = Inhibidores de Proteasa</p>		

Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con PIFELTRO

Las interacciones farmacológicas con PIFELTRO y los siguientes fármacos se evaluaron en estudios clínicos y no se necesita un ajuste de la dosis para ninguno de los fármacos (*ver más arriba*): hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam, sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, dolutegravir, lamivudina o tenofovir DF.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando PIFELTRO se co-administra con abacavir, emtricitabina, enfuvirtida, raltegravir, maraviroc, tenofovir alafenamida, buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 8 se presentan los porcentajes de pacientes con anomalías de Laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un Grado de empeoramiento desde el nivel basal) que fueron tratados con PIFELTRO o DRV+r en DRIVE-FORWARD; o con DELSTRIGO o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 8: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
		PIFELTRO +2 INTRs Una vez al día	DRV+r +2 INTRs Una vez al día	DELSTRIGO Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Química Sanguínea					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	< 1%	2%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	<1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%

ULN = límite superior del rango normal.

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

Cambio en los Lípidos desde el Nivel Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 9 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Los cambios desde valor basal a la Semana 96 fueron similares a los observados a la Semana 48.

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

Tabla 9: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO +2 INTRs Una vez al día N = 320	DRV+r +2 INTRs Una vez al día N = 311	DELSTRIGO Una vez al día N = 320	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol Total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4

Los pacientes con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO n = 12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los pacientes que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor en ayunas ya bajo tratamiento (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO = 3 and EFV/FTC/TDF n=8).

* Los valores de p para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.

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

Cambio en Lípidos desde el Nivel Basal

Cambios desde el nivel basal a la Semana 24 en colesterol LDL, colesterol no-HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL se muestran en la Tabla 10. Se demostró que el cambio inmediato al régimen con DELSTRIGO al Día 1 del Estudio fue superior en comparación con continuar con un régimen de Inhibidor de Proteasa potenciado con ritonavir, evaluado por los cambios promedio desde el nivel basal en C-LDL en ayuno y Colesterol no-HDL en ayuno a la Semana 24 en cada grupo de tratamiento. No se ha demostrado el beneficio clínico de estos hallazgos.

Tabla 10: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Pacientes Adultos en Ayuno, con Supresión Viroológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)

Término Preferido para Parámetro de Laboratorio	DELSTRIGO (Semana 0-24) Una Vez al Día N=244		Inhibidor de Proteasa +ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Cálculo de las Diferencias
	Basal	Cambio	Basal	Cambio	
Colesterol LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	Diferencia (IC del 95%) -14.5 (-18.9, -10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL- (mg/dL)	50.0	-1.3	48.5	1.9	-

Pacientes en tratamiento con agentes hipolipemiantes a nivel basal fueron excluidos de estos análisis (DELSTRIGO n=26 y PI+ritonavir n=13).
 Los pacientes que iniciaron un agente hipolipemiante posterior al nivel basal tuvieron su último valor en ayuno durante tratamiento mantenido (antes de iniciar el agente) (DELSTRIGO n=4 y PI+ritonavir n=2).
 *Valor de p para la prueba de hipótesis pre-especificada para las diferencias por tratamiento fue <0.0001.
 †Sin pre-especificación para la prueba de hipótesis.

No se han identificado interferencias con pruebas de laboratorio.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

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.

Carcinogénesis

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.

XIII. Dosis y Vía de Administración

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

Dosis y Administración

La dosis recomendada de PIFELTRO es de una tableta de 100 mg tomada oralmente una vez día con o sin alimentos.

Ajuste de dosis

Si PIFELTRO se co-administra con rifabutina, se debe tomar 1 tableta de 100 mg dos veces al día (aproximadamente con una diferencia de 12 horas) (ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO*).

La co-administración de doravirina con otros inductores moderados del CYP3A no ha sido evaluada. 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 1 tableta de 100 mg dos veces al día (aproximadamente con una diferencia de 12 horas).

Dosis olvidada

Si el paciente olvida tomar una dosis de PIFELTRO dentro de las primeras 12 horas, usualmente se puede tomar la dosis de PIFELTRO en cuanto sea posible y se debe retomar el horario normal de dosificación. Si el paciente olvida una dosis de PIFELTRO por más de 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y se debe tomar la siguiente dosis en el horario regular de dosificación. El paciente no debe tomar 2 dosis al mismo tiempo.

Poblaciones especiales

Poblaciones de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis de PIFELTRO en pacientes de edad avanzada (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis de PIFELTRO en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. PIFELTRO no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal y no ha sido estudiado en pacientes en diálisis (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de PIFELTRO en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B). No se ha estudiado el uso de doravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Se desconoce si la exposición a doravirina pueda incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, se debe tomar precauciones cuando PIFELTRO se administra en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*).

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad de PIFELTRO no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

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

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis con PIFELTRO. En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de apoyo estándar que sea necesario.

XV. Presentación

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

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 30°C.
Consérvese el frasco bien cerrado.

XVII. Leyendas de Protección

Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para Profesionales de la Salud.
No se deje al alcance de los niños.
No se use durante el embarazo ni lactancia.
Este producto contiene lactosa.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpocmx@merck.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Schering-Plough, S.A. de C.V.
Av. 16 de Septiembre No. 301 Col. Xaltocan C.P. 16090, Xochimilco, Ciudad de México, México

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No.

Número de Tracer: MK1439-MEX-2019-019447