

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di doravirina, 300 mg di lamivudina (3TC) e 245 mg di tenofovir disoproxil come tenofovir disoproxil fumarato (TDF).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 8,6 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa gialla, di forma ovale, di dimensioni 21,59 mm x 11,30 mm, con impresso il logo dell'azienda e "776" su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Delstrigo è indicato per il trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (*Human Immunodeficiency Virus type 1*, HIV-1) senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, NNRTI), lamivudina o tenofovir (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Delstrigo è anche indicato per il trattamento di adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI, lamivudina o tenofovir e che hanno manifestato tossicità che preclude l'uso di altri regimi che non contengono tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

La dose raccomandata di Delstrigo è di una compressa da 100/300/245 mg da assumere per via orale una volta al giorno con o senza cibo.

Aggiustamento della dose

Se Delstrigo è co-somministrato con rifabutina, la dose di doravirina deve essere aumentata a 100 mg due volte al giorno. Ciò viene ottenuto aggiungendo una compressa da 100 mg di doravirina (come componente singolo), da assumere a distanza di circa 12 ore dalla dose di Delstrigo (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di doravirina con altri induttori moderati del CYP3A non è stata valutata, ma sono attese riduzioni delle concentrazioni di doravirina. Se la co-somministrazione con altri induttori moderati del CYP3A (ad es., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazina, nafcillina, modafinil,

telotristat etile) non può essere evitata, deve essere assunta una compressa di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di Delstrigo (vedere paragrafo 4.5).

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di Delstrigo entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve assumere Delstrigo il prima possibile e proseguire con il normale schema posologico. Se il paziente dimentica una dose di Delstrigo per più di 12 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata, ma deve assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Il paziente non deve assumere 2 dosi contemporaneamente.

Popolazioni speciali

Anziani

Sono disponibili dati limitati sull'uso di doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Non c'è alcuna evidenza che i pazienti anziani richiedono una dose diversa rispetto ai pazienti adulti più giovani (vedere paragrafo 5.2). Si consiglia un'attenzione particolare per questa fascia di età, a causa dei cambiamenti correlati all'età stessa, come la diminuita funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Delstrigo in pazienti con clearance della creatinina (CrCl) stimata ≥ 50 mL/min.

Delstrigo non deve essere avviato nei pazienti con CrCl stimata < 50 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Delstrigo deve essere interrotto se la CrCl stimata diminuisce al di sotto di 50 mL/min (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con compromissione renale moderata o severa è richiesto un aggiustamento dell'intervallo di dose di lamivudina e tenofovir disoproxil che non può essere ottenuto con la compressa di associazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Doravirina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). Non è noto se l'esposizione a doravirina aumenta nei pazienti con compromissione epatica severa. Pertanto, si raccomanda cautela quando doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil viene somministrato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore a 12 anni o con peso corporeo inferiore a 35 kg, la sicurezza e l'efficacia di Delstrigo non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Delstrigo deve essere assunto per via orale, una volta al giorno, con o senza cibo e deglutito intero (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

È controindicata la co-somministrazione con medicinali che sono potenti induttori dell'enzima del citocromo P450 CYP3A, poiché si prevede che si verifichino diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di doravirina, che possono diminuire l'efficacia di Delstrigo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Questi medicinali, comprendono, ma non sono limitati a:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina
- rifampicina, rifapentina
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

- mitotano
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sostituzioni a carico degli NNRTI e uso di doravirina

Doravirina non è stata valutata nei pazienti con fallimento virologico pregresso a qualsiasi altra terapia antiretrovirale. Le mutazioni associate agli NNRTI rilevate allo screening rientravano fra i criteri di esclusione degli studi di Fase 2b/3. Non è stato definito un breakpoint per una riduzione della sensibilità, conseguente a varie sostituzioni a carico degli NNRTI, che sia correlato a una riduzione dell'efficacia clinica (vedere paragrafo 5.1). Non vi è evidenza clinica sufficiente a sostenere l'uso di doravirina nei pazienti con infezione da HIV-1 con evidenza di resistenza alla classe degli NNRTI.

Reazioni avverse cutanee gravi (*Severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio con regimi contenenti doravirina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome, SJS*)/necrosi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis, TEN*) (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi ed essere strettamente monitorati per eventuali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi che indicano tali reazioni, i regimi contenenti doravirina devono essere immediatamente interrotti e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (come appropriato). Lo stato clinico deve essere strettamente monitorato e deve essere iniziata una terapia adeguata. Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come la TEN, con l'uso di regimi contenenti doravirina, in tale paziente il trattamento con regimi contenenti doravirina non deve essere ripreso in nessun momento.

Esacerbazione acuta severa dell'epatite B nei pazienti con infezione concomitante da HIV-1 e HBV

Tutti i pazienti con HIV-1 devono essere sottoposti a test per la presenza del virus dell'epatite B (HBV) prima di iniziare la terapia antiretrovirale.

Sono state segnalate esacerbazioni acute severe di epatite B (ad es., scompenso epatico e insufficienza epatica) nei pazienti con infezione concomitante da HIV-1 e HBV e che hanno interrotto il trattamento con lamivudina o tenofovir disoproxil, due dei componenti di Delstrigo. I pazienti con infezione concomitante da HIV-1 e HBV devono essere tenuti sotto stretta osservazione con un follow-up sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento con Delstrigo. Se appropriato, può essere raccomandato l'inizio della terapia per l'epatite B, specialmente nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, poiché l'esacerbazione post-trattamento dell'epatite può portare a scompenso epatico e insufficienza epatica.

Nuova insorgenza o peggioramento di compromissione renale

Con l'uso di tenofovir disoproxil, un componente di Delstrigo, è stata segnalata compromissione renale, inclusi casi di insufficienza renale acuta e sindrome di Fanconi (lesione tubulare renale con ipofosfatemia severa).

Delstrigo deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici (ad es., dosi elevate o uso di più farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) (vedere paragrafo 4.5). Sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta dopo l'inizio del trattamento con dosi elevate di FANS o uso di più FANS nei pazienti con infezione da HIV con fattori di rischio di disfunzione renale che sembravano stabili in tenofovir disoproxil. Per alcuni pazienti sono stati necessari ospedalizzazione e terapia renale sostitutiva. Se necessario, nei pazienti a rischio di disfunzione renale devono essere prese in considerazione alternative ai FANS.

Dolore osseo persistente o in peggioramento, dolore agli arti, fratture e/o dolore o debolezza muscolare possono essere manifestazioni di tubulopatia renale prossimale e nei pazienti a rischio deve essere sollecitata una valutazione della funzione renale.

Si raccomanda di misurare la CrCl stimata in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia in modo clinicamente appropriato durante la terapia con Delstrigo. Nei pazienti a rischio di disfunzione renale, inclusi i pazienti con precedenti esperienze di eventi renali durante l'assunzione di adefovir dipivoxil, si raccomanda di valutare la CrCl stimata, il fosforo sierico, il glucosio nelle urine e la proteinuria, prima di iniziare la terapia con Delstrigo e deve essere valutato un monitoraggio più frequente della funzione renale in modo appropriato alla condizione medica del paziente durante la terapia con Delstrigo.

Lamivudina e tenofovir disoproxil sono principalmente escreti a livello renale. Delstrigo deve essere interrotto se la CrCl stimata diminuisce al di sotto di 50 mL/min, poiché l'aggiustamento dell'intervallo di dose richiesto per lamivudina e tenofovir disoproxil, non può essere ottenuto con la compressa di associazione a dose fissa (vedere paragrafo 4.2).

Perdita del tessuto osseo e difetti della mineralizzazione

Densità minerale ossea

Negli studi clinici su adulti con infezione da HIV-1, tenofovir disoproxil era associato a diminuzioni leggermente maggiori della densità minerale ossea (*Bone Mineral Density*, BMD) e aumenti dei marcatori biochimici del metabolismo osseo, suggerendo un aumento del turnover osseo, rispetto ai comparatori. Nei soggetti trattati con tenofovir disoproxil anche i livelli sierici dell'ormone paratiroideo e i livelli di Vitamina D 1,25 erano più alti. In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della BMD sono state osservate nei pazienti trattati con tenofovir disoproxil come parte di un regime contenente un inibitore della proteasi potenziato.

Le anomalie delle ossa (che raramente conducono a fratture) possono essere associate a tubulopatia renale prossimale.

Non sono noti gli effetti delle modifiche associate a tenofovir disoproxil nella BMD e nei marcatori biochimici sulla salute dell'osso a lungo termine e il rischio di fratture future. La valutazione della BMD deve essere presa in considerazione per i pazienti adulti con infezione da HIV-1 che hanno un'anamnesi di frattura ossea patologica o altri fattori di rischio per l'osteoporosi o la perdita di tessuto osseo. Sebbene non sia stato studiato l'effetto dell'integrazione con calcio e Vitamina D, tale integrazione può risultare benefica in tutti i pazienti. Se si sospettano anomalie delle ossa si deve richiedere un consulto adeguato.

Difetti della mineralizzazione

In concomitanza all'uso di tenofovir disoproxil, sono stati segnalati casi di osteomalacia associata a tubulopatia renale prossimale, che si è manifestata come dolore osseo o dolore agli arti e che può contribuire a fratture. Nei casi di tubulopatia renale prossimale sono stati segnalati anche artralgia e dolore o debolezza muscolare. Durante la somministrazione di medicinali contenenti tenofovir disoproxil, devono essere prese in considerazione l'ipofosfatemia e l'osteomalacia secondaria alla tubulopatia renale prossimale, nei pazienti a rischio di disfunzione renale che si manifesta con sintomi persistenti o in peggioramento a livello delle ossa o dei muscoli (vedere paragrafo 4.4).

Co-somministrazione con altri medicinali antivirali

Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti lamivudina, o con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil, o tenofovir alafenamide, o con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.5). Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato con doravirina a meno che non sia necessario per l'aggiustamento della dose (ad es., con rifabutina) (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Uso con induttori del CYP3A

Si deve prestare attenzione quando doravirina viene prescritta con medicinali che possono ridurre l'esposizione (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione è stata segnalata una sindrome da riattivazione immunitaria. Durante la fase iniziale della terapia antiretrovirale di combinazione, i pazienti, il cui sistema immunitario è responsivo, possono sviluppare una risposta infiammatoria a infezioni opportunistiche indolenti o residue (come l'infezione da *Mycobacterium avium*, il citomegalovirus, la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o la tubercolosi), che possono richiedere una valutazione e un trattamento ulteriori.

Nel contesto della riattivazione immunitaria sono stati segnalati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves, l'epatite autoimmune, la polmiosite e la sindrome di Guillain-Barré); tuttavia, il tempo di insorgenza è più variabile e l'esordio può verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Lattosio

Delstrigo contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Delstrigo è un regime completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1; pertanto, Delstrigo non deve essere somministrato con altri medicinali antiretrovirali. Non sono fornite informazioni riguardanti potenziali interazioni con altri medicinali antiretrovirali.

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Delstrigo contiene doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil, pertanto qualsiasi interazione identificata con questi principi attivi singolarmente, può verificarsi con Delstrigo ed è descritta nella Tabella 1.

Effetti di altri medicinali su doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil

Doravirina

Doravirina è metabolizzata principalmente dal CYP3A e i medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono influenzare la clearance di doravirina (vedere paragrafo 5.2).

Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil non devono essere somministrati in concomitanza con medicinali che sono potenti induttori dell'enzima CYP3A poiché si prevede che si verifichino diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di doravirina, che possono diminuire l'efficacia di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

La co-somministrazione con l'induttore moderato del CYP3A rifabutina riduceva le concentrazioni di doravirina (vedere Tabella 1). Quando Delstrigo viene somministrato in concomitanza con rifabutina, deve essere somministrata una dose di doravirina da 100 mg al giorno circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil con altri induttori moderati del CYP3A non è stata valutata, ma sono attese riduzioni delle concentrazioni di doravirina. Se la co-somministrazione con altri induttori moderati del CYP3A (ad es., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazina, nafcillina, modafinil, telotristat etile) non può essere evitata, deve essere somministrata una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil e medicinali inibitori del CYP3A può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di doravirina. Tuttavia, non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando doravirina viene somministrata in concomitanza con inibitori del CYP3A.

Lamivudina

Poiché lamivudina viene eliminata principalmente dai reni attraverso una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva (vedere paragrafo 5.2), la co-somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil con medicinali che riducono la funzione renale o competono per la secrezione tubulare attiva può aumentare le concentrazioni sieriche di lamivudina.

Tenofovir disoproxil

Poiché tenofovir viene eliminato principalmente dai reni attraverso una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva (vedere paragrafo 5.2), la co-somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil con medicinali che riducono la funzione renale o competono per la secrezione tubulare attiva tramite OAT1, OAT3 o MRP4 può aumentare le concentrazioni sieriche di tenofovir.

A causa del componente tenofovir disoproxil presente nell'associazione doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil, l'uso del medicinale deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di un medicinale nefrotossico. Alcuni esempi comprendono, ma non sono limitati a: aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicosidi (ad es., gentamicina) e dosi elevate di FANS o più FANS (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil su altri medicinali

Doravirina

È improbabile che doravirina alla dose di 100 mg una volta al giorno produca un effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni plasmatiche dei medicinali il cui assorbimento e/o la cui eliminazione dipendono da proteine di trasporto o che vengono metabolizzati da enzimi del CYP.

Tuttavia, la co-somministrazione di doravirina e il substrato sensibile del CYP3A midazolam ha determinato una diminuzione dell'esposizione di midazolam del 18 %, suggerendo che doravirina può essere un debole induttore del CYP3A. Pertanto, si deve prestare attenzione quando doravirina viene somministrata in concomitanza con medicinali che sono substrati sensibili del CYP3A che hanno anche una ristretta finestra terapeutica (ad es., tacrolimus e sirolimus).

Lamivudina

Lamivudina non inibisce o induce enzimi del CYP.

Tenofovir

Sulla base dei risultati degli esperimenti *in vitro* e della via di eliminazione conosciuta per tenofovir, il potenziale di interazioni mediate dal CYP che coinvolgono tenofovir con altri medicinali, è basso.

Tabella delle interazioni

La Tabella 1 mostra le interazioni stabilite e altre interazioni potenziali con i singoli componenti di Delstrigo, ma l'elenco non è completo (l'aumento è indicato come “↑”, la diminuzione è indicata come “↓” e nessuna variazione è indicata come “↔”). Per le interazioni potenziali tra medicinali e tenofovir disoproxil o lamivudina, (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella 1: Interazioni tra i singoli componenti di Delstrigo e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Medicinali che riducono l'acidità		
antiacido (idrossido di alluminio e di magnesio in sospensione orale) (20 mL SD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
pantoprazolo (40 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↓ doravirina AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
omeprazolo	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina		
lisinopril	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ lisinopril	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Antiandrogeni		
enzalutamide	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Antibiotici		
nafcillina	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Anticonvulsivanti		
carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoina	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Antidiabetici		
metformina (1.000 mg SD, doravirina 100 mg QD)	↔ metformina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
canagliflozin liraglutide sitagliptin	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ canagliflozin ↔ liraglutide ↔ sitagliptin	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Antidiarroici		
telotristat etile	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Agenti antigottosi e uricosurici		
lesinurad	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Antimicobatterici		
<p>rifampicina in dose singola (600 mg SD, doravirina 100 mg SD)</p> <p>rifampicina in dose multipla (600 mg QD, doravirina 100 mg SD)</p>	<p>↔ doravirina AUC 0,91 (0,78; 1,06) C_{max} 1,40 (1,21; 1,63) C₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)</p> <p>↓ doravirina AUC 0,12 (0,10; 0,15) C_{max} 0,43 (0,35; 0,52) C₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induzione del CYP3A)</p>	<p>La co-somministrazione è controindicata.</p>
rifapentina	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)</p>	<p>La co-somministrazione è controindicata.</p>
rifabutina (300 mg QD, doravirina 100 mg SD)	<p>↓ doravirina AUC 0,50 (0,45; 0,55) C_{max} 0,99 (0,85; 1,15) C₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induzione del CYP3A)</p>	<p>Se doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil viene co-somministrata con rifabutina, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p>
Antineoplastici		
mitotano	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)</p>	<p>La co-somministrazione è controindicata.</p>
Antipsicotici		
tioridazina	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)</p>	<p>La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil</p>
Agenti antifungini azolici		
ketoconazolo (400 mg QD, doravirina 100 mg SD)	<p>↑ doravirina AUC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Inibizione del CYP3A)</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
fluconazolo itraconazolo posaconazolo voriconazolo	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Calcioantagonisti		
diltiazem verapamil	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Trattamento della fibrosi cistica		
lumacaftor	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Antagonisti del recettore per l'endotelina		
bosentan	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Agenti antivirali per l'epatite C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirina 100 mg QD)	↑ doravirina AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (inibizione del CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirina 100 mg SD)	<p>↑ doravirina AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p> <p>Effetto atteso: ↑ tenofovir</p>	I pazienti che ricevono doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil in concomitanza con ledipasvir/sofosbuvir devono essere monitorati per le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina ↑ tenofovir</p>	I pazienti che ricevono doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil in concomitanza con sofosbuvir/velpatasvir devono essere monitorati per le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil.
sofosbuvir	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
daclatasvir	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir +/-ritonavir	<p>Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.</p> <p>Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A da parte di ritonavir)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
dasabuvir	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
glecaprevir, pibrentasvir	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ribavirina	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Integratori a base di erbe		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Agenti antivirali per HIV		
tenofovir disoproxil (300 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
lamivudina + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudina SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88-1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
Immunosoppressori		
tacrolimus sirolimus	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ doravirina ↓ tacrolimus, sirolimus (Induzione del CYP3A)	Monitorare le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus poiché può essere necessario l'aggiustamento della dose di questi agenti.
Inibitori della chinasi		
dabrafenib	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Varie		
sorbitolo soluzione (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudina	soluzione orale di lamivudina 300 mg in dose singola lamivudina AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil con medicinali contenenti sorbitolo o altri polialcoli ad azione osmotica (ad es., xilitolo, mannitolo, lattitolo, maltitolo). Quando la co-somministrazione cronica non può essere evitata, considerare un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1.
Analgesici oppioidi		
metadone (20-200 mg QD in dose personalizzata, doravirina 100 mg QD)	↓ doravirina AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadone AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadone AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil
buprenorfina naloxone	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ buprenorfina ↔ naloxone	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Contraccettivi orali		
0,03 mg etinilestradiolo/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirina 100 mg QD	↔ etinilestradiolo AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
norgestimato/etinilestradiolo	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ norgestimato/etinilestradiolo	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Psicostimolanti		
modafinil	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, deve essere assunta una dose di doravirina da 100 mg al giorno, circa 12 ore dopo la dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Sedativi/ipnotici		
midazolam (2 mg SD, doravirina 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Statine		
atorvastatina (20 mg SD, doravirina 100 mg QD)	↔ atorvastatina AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
rosuvastatina simvastatina	Interazione non studiata con doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Effetto atteso: ↔ rosuvastatina ↔ simvastatina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
↑ = aumento, ↓ = riduzione, ↔ = nessuna variazione IC = intervallo di confidenza; SD = dose singola; QD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno *AUC _{0-∞} per dose singola, AUC ₀₋₂₄ per una volta al giorno.		

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di doravirina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 3.000 gravidanze esposte dal primo trimestre) che assumono il singolo principio attivo lamivudina in associazione ad altri antiretrovirali, indica che non causa tossicità malformativa. Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che tenofovir disoproxil non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Registro delle gravidanze con antiretrovirali

Al fine di monitorare gli esiti materno-fetali delle pazienti esposte a medicinali antiretrovirali in corso di gravidanza, è stato istituito un registro delle gravidanze delle pazienti in terapia con antiretrovirali. I medici sono invitati a registrare le pazienti in questo registro.

Gli studi con doravirina sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gli studi con tenofovir disoproxil sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tenofovir disoproxil di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gli studi con lamivudina sugli animali hanno mostrato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli, ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato mostrato che nell'uomo si verifica il trasferimento di lamivudina attraverso la placenta. Lamivudina può inibire la replicazione del DNA cellulare (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Delstrigo durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se doravirina sia escreta nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di doravirina nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Lamivudina è stata identificata in neonati/lattanti allattati al seno di donne trattate. Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio trattate per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti allattati al seno delle madri trattate per l'HIV sono molto basse (< 4% delle concentrazioni sieriche materne) e diminuiscono progressivamente fino a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono 24 settimane di età. Non sono disponibili dati sulla sicurezza di lamivudina quando somministrata in bambini di età inferiore a tre mesi.

Tenofovir viene escreto nel latte materno. Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di tenofovir nei neonati/lattanti.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'effetto di Delstrigo sulla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di doravirina, lamivudina o tenofovir disoproxil sulla fertilità a livelli di esposizione superiori a quelli ottenuti nell'uomo alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Delstrigo altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati stanchezza, capogiro e sonnolenza durante il trattamento con Delstrigo (vedere paragrafo 4.8). Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione ai fini della valutazione della capacità del paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nella Fase 3 degli studi clinici con doravirina più 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NRTI), sono state nausea (4 %) e cefalea (3 %).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Dagli studi clinici di Fase 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT e DRIVE AHEAD) e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, le reazioni avverse con doravirina più 2 NRTI, sono di seguito elencate, sulla base della classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Tabella riassuntiva delle reazioni avverse associate a doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Raro	esantema pustoloso
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	neutropenia*, anemia*, trombocitopenia*
Molto raro	aplasia specifica della serie rossa*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	ipofosfatemia, ipokaliemia*
Raro	ipomagnesiemia, acidosi lattica*
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anormali, insonnia ¹
Non comune	incubo, depressione ² , ansia ³ , irritabilità, stato confusionale, idea suicida
Raro	aggressione, allucinazione, disturbo dell'adattamento, umore alterato, sonnambulismo
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea, capogiro, sonnolenza
Non comune	alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria, parestesia, ipertonia, sonno di cattiva qualità
Molto raro	neuropatia periferica (o parestesia)*
Patologie vascolari	
Non comune	ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	tosse*, sintomi nasali*
Raro	dispnea, ipertrofia delle tonsille
Patologie gastrointestinali	

Frequenza	Reazioni avverse
Comune	nausea, diarrea, dolore addominale ⁴ , vomito, flatulenza
Non comune	stipsi, fastidio addominale ⁵ , distensione dell'addome, dispepsia, feci molli ⁶ , disturbo della motilità gastrointestinale ⁷ , pancreatite*
Raro	tenesmo rettale
Patologie epatobiliari	
Raro	steatosi epatica*, epatite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	alopecia*, eruzione cutanea ⁸
Non comune	prurito
Raro	dermatite allergica, rosacea, angioedema*
Non nota	necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	patologie muscolari*
Non comune	mialgia, artralgia, rabdomiolisi* [†] , debolezza muscolare* [†]
Raro	dolore muscoloscheletrico, osteomalacia (che si manifesta come dolore osseo e che raramente contribuisce alle fratture)*, miopatia*
Patologie renali e urinarie	
Non comune	creatinina aumentata*, tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi)*
Raro	lesione renale acuta, patologia renale, calcolo urinario, nefrolitiasi, insufficienza renale acuta*, insufficienza renale*, necrosi tubulare acuta*, nefrite (inclusa nefrite interstiziale acuta)*, diabete insipido nefrogenico*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	stanchezza, febbre*
Non comune	astenia, malessere
Raro	dolore toracico, brividi, dolore, sete
Esami diagnostici	
Comune	alanina aminotransferasi aumentata ⁹
Non comune	aspartato aminotransferasi aumentata, lipasi aumentata, amilasi aumentata, emoglobina diminuita
Raro	creatinin fosfochinasi ematica aumentata
<p>* Dalla Fase 3 degli studi clinici (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), tale reazione avversa non è stata identificata come reazione avversa associata a doravirina, ma è inclusa in questa tabella come reazione avversa sulla base del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di 3TC e/o TDF. È utilizzata la classe di frequenza più alta riportata nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto di 3TC o TDF.</p> <p>[†] Tale reazione avversa può manifestarsi quale conseguenza della tubulopatia renale prossimale. In assenza di questa condizione, si ritiene che non sia causalmente associata a tenofovir disoproxil.</p> <p>¹ insonnia include: insonnia, insonnia iniziale e disturbo del sonno.</p> <p>² depressione include: depressione, umore depresso, depressione maggiore e disturbo depressivo persistente.</p> <p>³ ansia include: ansia e disturbo d'ansia generalizzata.</p> <p>⁴ dolore addominale include: dolore addominale e dolore addominale superiore.</p> <p>⁵ fastidio addominale include: fastidio addominale e fastidio epigastrico.</p> <p>⁶ feci molli include: feci molli e feci anormali.</p> <p>⁷ disturbo della motilità gastrointestinale include: disturbo della motilità gastrointestinale e defecazioni frequenti.</p> <p>⁸ eruzione cutanea include: eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare e orticarioide.</p> <p>⁹ alanina aminotransferasi aumentata include: alanina aminotransferasi aumentata e traumatismo epatocellulare.</p>	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati segnalati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Acidosi lattica

Sono stati segnalati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in associazione ad altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica scompensata o pazienti che stanno assumendo contemporaneamente medicinali noti per indurre l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica severa durante il trattamento con tenofovir disoproxil, compresi esiti fatali.

Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs)

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), come la necrolisi epidermica tossica (TEN), associate a regimi di trattamento contenenti doravirina (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico (IMPAACT 2014 (Protocollo 027)), in aperto, è stata valutata la sicurezza di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fino alla 48^a settimana, su 45 pazienti pediatrici, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con infezione da HIV-1, con soppressione virologica o *naïve* al trattamento. Il profilo di sicurezza nei soggetti pediatrici è stato simile a quello negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione indesiderata sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Doravirina

Non sono disponibili informazioni sui potenziali segni e sintomi acuti di sovradosaggio con doravirina.

Lamivudina

Poiché una quantità minima di lamivudina viene eliminata tramite emodialisi (4 ore), dialisi peritoneale ambulatoriale continua e dialisi peritoneale automatizzata, non è noto se l'emodialisi continua fornisca un beneficio clinico in caso di sovradosaggio di lamivudina.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil viene efficacemente eliminato tramite emodialisi con un coefficiente di estrazione di circa 54 %. A seguito di una singola dose di 245 mg di tenofovir disoproxil, nel corso di una seduta di emodialisi di 4 ore è stato eliminato circa il 10 % della dose di tenofovir somministrata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, codice ATC: J05AR24

Meccanismo d'azione

Doravirina

Doravirina è un piridinone con funzione di inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (*Reverse Transcriptase*, RT) dell'HIV-1 che inibisce la replicazione del virus mediante inibizione non competitiva della RT virale. Doravirina non inibisce le DNA polimerasi umane α e β cellulari e γ mitocondriale.

Lamivudina

Lamivudina è un analogo nucleosidico. A livello intracellulare, lamivudina è fosforilata al suo metabolita attivo 5'-trifosfato, lamivudina trifosfato (3TC-TP). Il principale meccanismo d'azione di 3TC-TP è l'inibizione della RT mediante l'interruzione della catena del DNA dopo l'incorporazione dell'analogo nucleotidico.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil è un analogo nucleosidico aciclico fosfonato diestere dell'adenosina monofosfato. Tenofovir disoproxil richiede l'idrolisi iniziale del diestere per la conversione in tenofovir e successive fosforilazioni da parte di enzimi cellulari per formare tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce l'attività della RT dell'HIV-1 competendo con il substrato naturale deossiadenosina 5'-trifosfato e, dopo l'incorporazione nel DNA, mediante l'interruzione della catena del DNA. Tenofovir difosfato è un debole inibitore delle DNA polimerasi α , β dei mammiferi e γ mitocondriale.

Attività antivirale in coltura cellulare

Doravirina

Doravirina ha dimostrato un valore EC_{50} di $12,0 \pm 4,4$ nM contro ceppi di laboratorio HIV-1 wild-type quando testata in presenza del 100 % di siero umano normale, utilizzando cellule reporter MT4-GFP. Doravirina ha dimostrato attività antivirale nei confronti della maggior parte degli isolati primari di HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) con valori di EC_{50} compresi tra 1,2 nM e 10,0 nM. L'attività antivirale di doravirina non è stata antagonista quando associata a lamivudina e tenofovir disoproxil.

Lamivudina

L'attività antivirale di lamivudina nei confronti dell'HIV-1 è stata valutata in un numero di linee cellulari che includevano monociti e cellule mononucleari del sangue periferico (PBMC), utilizzando saggi di sensibilità standard. I valori di EC_{50} erano compresi nell'intervallo da 0,003 a 15 μ M (1 μ M = 0,23 μ g/mL). I valori medi di EC_{50} di lamivudina erano 60 nM (intervallo: da 20 a 70 nM), 35 nM (intervallo: da 30 a 40 nM), 30 nM (intervallo: da 20 a 90 nM), 20 nM (intervallo: da 3 a 40 nM), 30 nM (intervallo: da 1 a 60 nM), 30 nM (intervallo: da 20 a 70 nM), 30 nM (intervallo: da 3 a 70 nM) e 30 nM (intervallo: da 20 a 90 nM) nei confronti dei gruppi HIV-1 A-G e virus del gruppo O (n = 3 eccetto n = 2 per gruppo B), rispettivamente. La ribavirina (50 μ M) utilizzata nel trattamento dell'infezione cronica da HCV ha ridotto di 3,5 volte l'attività anti-HIV-1 di lamivudina nelle cellule MT-4.

Tenofovir disoproxil

L'attività antivirale di tenofovir nei confronti degli isolati clinici e di laboratorio dell'HIV-1 è stata valutata in linee cellulari T linfoblastoidi, cellule primarie monociti/macrofagi e linfociti del sangue periferico. I valori di EC_{50} di tenofovir erano compresi nell'intervallo 0,04-8,5 μ M. Tenofovir ha mostrato attività antivirale nella coltura cellulare contro i gruppi HIV-1 A, B, C, D, E, F, G e O (i valori di EC_{50} erano compresi tra 0,5 e 2,2 μ M).

Resistenza

In coltura cellulare

Doravirina

Sono stati selezionati ceppi resistenti a doravirina in coltura cellulare a partire da HIV-1 wild-type di varie origini e vari sottotipi, nonché da HIV-1 resistente agli NNRTI. Le sostituzioni di aminoacidi emerse, osservate nella RT, includevano: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F. Le sostituzioni V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L e Y318F hanno provocato riduzioni della sensibilità a doravirina da 3,4 a 70 volte. Y318F in associazione a V106A, V106M, V108I o F227C ha provocato maggiori riduzioni della sensibilità a doravirina rispetto a Y318F da solo, che ha provocato una riduzione della sensibilità a doravirina di 10 volte. Nello studio *in vitro* non sono state selezionate mutazioni comuni di resistenza agli NNRTI (K103N, Y181C). La V106A (con un *fold change* di circa 19) si è manifestata come sostituzione iniziale nel sottotipo B del virus, e la V106A o M nel sottotipo A e C del virus. Successivamente sono emerse le sostituzioni F227(L/C/V) o L234I in aggiunta alla sostituzione V106 (doppi mutanti con un *fold change* > 100).

Lamivudina

Sono state selezionate le varianti di HIV-1 resistenti a lamivudina in coltura cellulare e in soggetti trattati con lamivudina. L'analisi genotipica ha mostrato che la resistenza era dovuta a una sostituzione di aminoacidi specifica nella RT dell'HIV-1 a livello del codone 184 causando la trasformazione della metionina in isoleucina o valina (M184V/I).

Tenofovir disoproxil

Gli isolati di HIV-1 selezionati da tenofovir hanno espresso una sostituzione K65R nella RT dell'HIV-1 e hanno mostrato una riduzione di 2-4 volte della sensibilità a tenofovir. In aggiunta, una sostituzione K70E nella RT dell'HIV-1 è stata selezionata da tenofovir e determina una ridotta sensibilità a basso livello di abacavir, emtricitabina, lamivudina e tenofovir.

Negli studi clinici

Soggetti adulti naïve al trattamento

Doravirina

Gli studi di Fase 3, DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD, includevano pazienti non trattati in precedenza (n = 747) in cui le seguenti sostituzioni degli NNRTI erano parte dei criteri di esclusione: 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.

La resistenza *de novo*, di seguito riportata, è stata osservata nel sottogruppo per l'analisi di resistenza (soggetti con HIV-1 RNA superiore a 400 copie/mL al fallimento virologico o all'interruzione precoce dello studio e con dati sulla resistenza).

Tabella 3: Sviluppo della resistenza fino alla 96^a settimana nella popolazione in studio secondo l'analisi del protocollo definito al fallimento virologico + all'interruzione precoce

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Genotipo effettuato con successo, n	15	18	32	33
Resistenza genotipica a				
DOR o controllo (DRV o EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Struttura NRTI	2**	0	6	5
M184I/V da solo	2	0	4	4
K65R da solo	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI nel braccio DOR: FTC/TDF (333) o ABC/3TC (50); NRTI nel braccio DRV+r: FTC/TDF (335) o ABC/3TC (48)				
**I soggetti hanno ricevuto FTC/TDF				
ABC = abacavir; FTC = emtricitabina; DRV = darunavir; r = ritonavir				

Le sostituzioni di resistenza associate a doravirina emerse nella RT includevano una o più delle seguenti: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R e Y318Y/F.

Soggetti adulti con soppressione virologica

Lo studio DRIVE-SHIFT ha incluso pazienti con soppressione virologica (N = 670) senza anamnesi di fallimento del trattamento (vedere paragrafo, "Esperienza clinica"). Un'assenza documentata di resistenza genotipica (prima di iniziare la prima terapia) a doravirina, lamivudina e tenofovir è stata parte dei criteri di inclusione per i pazienti che passavano da un regime a base di PI o INI. Le sostituzioni NNRTI di esclusione sono state quelle sopra elencate (studi DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD), ad eccezione delle sostituzioni RT K103N, G190A e Y181C (accettate nello studio DRIVE-SHIFT). La documentazione dell'analisi genotipica della resistenza pretrattamento non è stata richiesta per i pazienti che passavano da un regime a base di NNRTI.

Nello studio clinico DRIVE-SHIFT, nessun soggetto ha sviluppato resistenza genotipica o fenotipica a DOR, 3TC o TDF durante le 48 settimane iniziali (passaggio immediato, N = 447) o le 24 settimane (passaggio ritardato, N = 209) di trattamento con Delstrigo. Un soggetto ha sviluppato la mutazione RT M184M/I e resistenza fenotipica a 3TC e FTC durante il trattamento con il regime al basale. Nessuno dei 24 soggetti (11 nel gruppo di passaggio immediato, 13 nel gruppo di passaggio ritardato) con mutazioni NNRTI al basale (RT K103N, G190A o Y181C) ha presentato fallimento virologico fino alla 48^a settimana o al momento dell'interruzione del trattamento.

Soggetti pediatrici

Nello studio clinico IMPAACT 2014 (Protocollo 027), nessun soggetto con soppressione virologica, al basale, ha soddisfatto i criteri per l'analisi di resistenza. Per lo sviluppo di resistenza è stato valutato un soggetto *naïve* al trattamento che ha soddisfatto i criteri di fallimento virologico stabiliti dal protocollo (definiti come 2 risultati consecutivi del test HIV-1 RNA plasmatico ≥ 200 copie/mL alla 24^a settimana o dopo la 24^a settimana); non è stata rilevata alcuna comparsa di resistenza genotipica o fenotipica a doravirina, lamivudina o tenofovir.

Resistenza crociata

Non è stata dimostrata alcuna resistenza crociata significativa tra varianti dell'HIV-1 resistenti a doravirina e lamivudina/emtricitabina o tenofovir oppure tra varianti resistenti a lamivudina o tenofovir e doravirina.

Doravirina

Doravirina è stata valutata in un numero limitato di pazienti con resistenza agli NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); alla 48^a settimana tutti i pazienti presentavano una soppressione virologica < 40 copie/mL. Non è stato definito un breakpoint per una riduzione della sensibilità, conseguente a varie sostituzioni a carico degli NNRTI, che sia correlato a una riduzione dell'efficacia clinica.

I ceppi di laboratorio dell'HIV-1 che ospitano le comuni mutazioni associate a NNRTI K103N, Y181C o le sostituzioni K103N/Y181C nella RT presentano una riduzione della sensibilità a doravirina di 3 volte inferiore rispetto al virus wild-type, quando valutati in presenza del 100 % di siero normale umano. Negli studi *in vitro* doravirina è stata in grado di sopprimere le seguenti sostituzioni associate agli NNRTI: K103N, Y181C e G190A a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Un gruppo di 96 diversi isolati clinici contenenti mutazioni associate agli NNRTI è stato valutato per la sensibilità a doravirina in presenza del 10 % di siero bovino fetale. Gli isolati clinici che contengono la sostituzione Y188L o le sostituzioni V106 in associazione a A98G, H221Y, P225H, F227C o Y318F hanno evidenziato una ridotta sensibilità a doravirina di 100 volte superiore. Le altre sostituzioni hanno determinato un *fold change* pari a 5-10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Non è nota la rilevanza clinica di una riduzione della sensibilità di 5-10 volte.

Le sostituzioni associate alla resistenza a doravirina emerse durante il trattamento possono conferire resistenza crociata a efavirenz, rilpivirina, nevirapina ed etravirina. Degli 8 soggetti che hanno sviluppato livelli elevati di resistenza a doravirina negli studi registrativi, 6 soggetti hanno sviluppato resistenza fenotipica a EFV e nevirapina, 3 soggetti a rilpivirina e 3 soggetti hanno sviluppato resistenza parziale a etravirina sulla base del test *Monogram Phenosense*.

Lamivudina

È stata osservata resistenza crociata tra gli NRTI. La sostituzione di resistenza a lamivudina M184I/V conferisce resistenza a emtricitabina. I mutanti dell'HIV-1 resistenti a lamivudina hanno presentato anche resistenza crociata a didanosina (ddI). In alcuni soggetti trattati con zidovudina in aggiunta a didanosina, sono emersi isolati resistenti a più inibitori della RT, compresa lamivudina.

Tenofovir disoproxil

È stata osservata resistenza crociata tra gli NRTI. La sostituzione K65R nella RT dell'HIV-1 selezionata da tenofovir è stata anche selezionata in alcuni pazienti con infezione da HIV-1 trattati con abacavir o didanosina. Gli isolati di HIV-1 con la sostituzione K65R hanno anche mostrato una ridotta sensibilità a emtricitabina e lamivudina. Pertanto, la resistenza crociata tra questi NRTI può verificarsi nei pazienti il cui virus ospita la sostituzione K65R. La sostituzione K70E clinicamente selezionata da tenofovir disoproxil determina una ridotta sensibilità ad abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina e tenofovir. Isolati di HIV-1 provenienti da pazienti (n = 20) il cui HIV-1 esprimeva una media di 3 sostituzioni di aminoacidi della RT associate a zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) hanno mostrato una riduzione di 3,1 volte della sensibilità a tenofovir. I soggetti il cui virus esprimeva una sostituzione della RT L74V senza sostituzioni associate alla resistenza a zidovudina (n = 8) hanno sviluppato una risposta ridotta a tenofovir disoproxil. Sono disponibili dati limitati per i pazienti il cui virus esprimeva una sostituzione Y115F (n = 3), sostituzione Q151M (n = 2) o inserzione T69 (n = 4) nella RT dell'HIV-1; tutti hanno sviluppato una risposta ridotta negli studi clinici.

Esperienza clinica

Soggetti adulti naïve al trattamento

L'efficacia di doravirina si basa sull'analisi dei dati raccolti nell'arco di 96 settimane in due studi clinici di Fase 3, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, con controllo attivo (DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD) in soggetti con infezione da HIV-1 *naïve* al trattamento antiretrovirale (n = 1.494). Per le sostituzioni associate agli NNRTI che erano parte dei criteri di esclusione, fare riferimento al paragrafo "Resistenza".

Nello studio DRIVE-FORWARD, 766 soggetti sono stati randomizzati a ricevere almeno 1 dose di doravirina 100 mg o darunavir + ritonavir 800+100 mg una volta al giorno, ciascuno in associazione a emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC) selezionati dallo sperimentatore. Al basale, l'età mediana dei soggetti è stata di 33 anni (intervallo 18-69 anni), l'86 % aveva una conta di cellule T CD4⁺ > 200 cellule/mm³, l'84 % era di sesso maschile, il 27 % era di razza non bianca, il 4 % aveva co-infezione da virus dell'epatite B e/o C, il 10 % aveva un'anamnesi di AIDS, il 20 % aveva HIV-1 RNA superiore a 100.000 copie/mL, il 13 % era trattato con ABC/3TC e l'87 % era trattato con FTC/TDF; tali caratteristiche erano simili nei gruppi di trattamento.

Nello studio DRIVE-AHEAD, 728 soggetti sono stati randomizzati a ricevere almeno 1 dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) oppure efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) una volta al giorno. Al basale, l'età mediana dei soggetti è stata di 31 anni (intervallo 18-70 anni), l'85 % era di sesso maschile, il 52 % era di razza non bianca, il 3 % aveva co-infezione da epatite B o C, il 14 % aveva un'anamnesi di AIDS, il 21 % aveva HIV-1 RNA > 100.000 copie/mL e il 12 % aveva una conta di cellule T CD4⁺ < 200 cellule/mm³; tali caratteristiche erano simili nei gruppi di trattamento.

Nella Tabella 4 sono riassunti i risultati degli studi DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD alla 48^a e 96^a settimana. I regimi a base di doravirina hanno dimostrato un'efficacia coerente tra fattori demografici e prognostici al basale.

Tabella 4: Risposta di efficacia (< 40 copie/mL, approccio Snapshot) negli studi registrativi

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV+ r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48 ^a settimana	83 %	79 %	84 %	80 %
Differenza (IC 95 %)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96 ^a settimana*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Differenza (IC 95 %)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Risultato alla 48^a settimana (< 40 copie/mL) per fattori, al basale				
HIV-1 RNA copie/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 %)
Conta CD4, cellule/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 %)
Terapia di base con gli NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Sottotipo virale				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Variazione media di CD4 rispetto al basale				
48 ^a settimana	193	186	198	188
96 ^a settimana	224	207	238	223

*Per la 96^a settimana, alcuni soggetti con HIV-1 RNA mancante sono stati esclusi dall'analisi.

Soggetti adulti con soppressione virologica

L'efficacia del passaggio da un regime al basale costituito da due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa in associazione a un PI potenziato con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenziato con cobicistat, o un NNRTI a Delstrigo è stata valutata in uno studio randomizzato, in aperto (DRIVE-SHIFT), in adulti con infezione da HIV-1 e con soppressione virologica. I soggetti devono aver avuto soppressione virologica (HIV-1 RNA < 40 copie/mL) nel loro regime al basale per almeno 6 mesi prima dell'ingresso nello studio, senza anamnesi di fallimento virologico e assenza documentata di sostituzioni RT che conferiscono resistenza a doravirina, lamivudina e tenofovir (vedere paragrafo "Resistenza"). I soggetti sono stati randomizzati al passaggio a Delstrigo al basale [N = 447, *Immediate Switch Group* (ISG)], o a rimanere nel loro regime al basale fino alla 24^a settimana, a questo punto sono passati a Delstrigo [N = 223, *Delayed Switch Group* (DSG)]. Al basale, l'età mediana dei soggetti era di 43 anni, il 16 % era di sesso femminile e il 24 % era di razza non bianca.

Nello studio DRIVE-SHIFT un passaggio immediato a Delstrigo alla 48^a settimana è stato dimostrato non inferiore rispetto al proseguimento del regime al basale alla 24^a settimana, come valutato dalla percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL. I risultati del trattamento sono mostrati nella Tabella 5. Nel confronto alla 24^a settimana dello studio sono stati osservati risultati coerenti in ciascun gruppo di trattamento.

Tabella 5: Risposta di efficacia (approccio *Snapshot*) nello studio DRIVE-SHIFT

Risultato	Delstrigo una volta al giorno ISG 48^a settimana N = 447	Regime al basale DSG 24^a settimana N = 223
HIV-1 RNA < 40 copie/mL	90 %	93 %
ISG-DSG, Differenza (IC 95 %)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Percentuale (%) di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL per regime al basale ricevuto		
PI potenziato con ritonavir o cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potenziato con cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Percentuale (%) di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL per conta di cellule T CD4⁺ al basale (cellule/mm³)		
< 200 cellule/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellule/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 copie/mL[†]	3 %	4 %
Nessun dato virologico entro la finestra temporale	8 %	3 %
Studio interrotto a causa di evento avverso (EA) o decesso [‡]	3 %	0
Studio interrotto per altre ragioni [§]	4 %	3 %
Nello studio ma dati mancanti nella finestra	0	0
*L'IC 95 % per la differenza di trattamento è stato calcolato usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati.		
[†] Comprende soggetti che hanno interrotto il trattamento dello studio o lo studio prima della 48 ^a settimana per l'ISG o prima della 24 ^a settimana per il DSG per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con HIV-1 RNA ≥ 40 copie/mL nella finestra della 48 ^a settimana per l'ISG e nella finestra della 24 ^a settimana per il DSG.		
[‡] Comprende soggetti che hanno interrotto il trattamento a causa di evento avverso (EA) o decesso se questo non ha determinato nessun dato virologico nel trattamento durante la finestra specificata.		
[§] Altre ragioni comprendono: perdita di follow-up, non conformità con il trattamento dello studio, decisione del medico, deviazione dal protocollo, rinuncia del soggetto.		
Regime al basale = PI potenziato con ritonavir o cobicistat (specificatamente atazanavir, darunavir o lopinavir), o elvitegravir potenziato con cobicistat o NNRTI (specificatamente efavirenz, nevirapina o rilpivirina), ciascuno somministrato con due NRTI.		

Interruzione a causa di eventi avversi

Nello studio DRIVE-AHEAD, è stata osservata una percentuale inferiore di soggetti che ha interrotto il trattamento per un evento avverso entro la 48^a settimana nel gruppo Delstrigo (3,0 %) rispetto al gruppo di trattamento EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Popolazione pediatrica

L'efficacia di DOR/3TC/TDF è stata valutata in uno studio clinico in aperto, a braccio singolo, su pazienti pediatriche con infezione da HIV-1 di età compresa tra 12 e meno di 18 anni (IMPAACT 2014 (Protocollo 027)).

Al basale, l'età mediana dei soggetti era di 15 anni (intervallo: da 12 a 17), il 58 % erano di sesso femminile, il 78 % erano asiatici e il 22 % erano neri e la conta mediana delle cellule T CD4⁺ era di 713 cellule/mm³ (intervallo: da 84 a 1 397). Dopo il passaggio a DOR/3TC/TDF, alla 24^a settimana il 95 % (41/43) dei soggetti con soppressione virologica ha continuato a presentare soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL), mentre alla 48^a settimana il 93 % (40/43) ha continuato a presentare soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Delstrigo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1). Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione monodose di una compressa di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil in soggetti sani (N = 24) a digiuno, ha fornito esposizioni comparabili di doravirina, lamivudina e tenofovir alla somministrazione di compresse di doravirina (100 mg) più compresse di lamivudina (300 mg) più compresse di tenofovir disoproxil (245 mg). La somministrazione di una singola compressa di Delstrigo con un pasto ricco di grassi in soggetti sani ha determinato un aumento del 26 % della C₂₄ di doravirina, mentre l'AUC e la C_{max} non sono state influenzate in modo significativo. La C_{max} di lamivudina è diminuita del 19 % con un pasto ricco di grassi, mentre l'AUC non è stata influenzata in modo significativo. La C_{max} di tenofovir è diminuita del 12 % e l'AUC è aumentata del 27 % con un pasto ricco di grassi. Queste differenze nella farmacocinetica non sono clinicamente rilevanti.

Doravirina

La farmacocinetica di doravirina è stata studiata in soggetti sani e in soggetti con infezione da HIV-1. La farmacocinetica di doravirina è simile nei soggetti sani e nei soggetti con infezione da HIV-1. Lo stato stazionario è stato generalmente raggiunto il giorno 2 con una somministrazione una volta al giorno, con tassi di accumulo da 1,2 a 1,4 per AUC₀₋₂₄, C_{max} e C₂₄. Di seguito sono riportati i dati relativi alla farmacocinetica di doravirina allo stato stazionario in seguito alla somministrazione di 100 mg una volta al giorno in soggetti con infezione da HIV-1, sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione.

Parametro MG (% CV)	AUC ₀₋₂₄ µg·h/mL	C _{max} µg/mL	C ₂₄ µg/mL
Doravirina 100 mg una volta al giorno	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

MG: media geometrica, % CV: coefficiente di variazione geometrico

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 2 ore dopo la somministrazione. Doravirina ha una biodisponibilità assoluta stimata approssimativamente di 64 % per la compressa da 100 mg.

Distribuzione

Sulla base della somministrazione di una microdose per via endovenosa, il volume di distribuzione di doravirina è pari a 60,5 L. Doravirina si lega per circa il 76 % alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Sulla base dei dati *in vitro*, doravirina viene principalmente metabolizzata dal CYP3A.

Eliminazione

Doravirina

Doravirina ha un'emivita terminale ($t_{1/2}$) di circa 15 ore. Doravirina viene principalmente eliminata attraverso il metabolismo ossidativo mediato dal CYP3A4. L'escrezione biliare del medicinale non modificato può contribuire all'eliminazione di doravirina, ma tale via di eliminazione non è ritenuta significativa. L'escrezione del medicinale non modificato è minore attraverso l'escrezione urinaria.

Lamivudina

A seguito della somministrazione orale, lamivudina viene rapidamente assorbita e ampiamente distribuita. Dopo la somministrazione orale a dose multipla di lamivudina 300 mg una volta al giorno per 7 giorni in 60 soggetti sani, la C_{max} allo stato stazionario ($C_{max, ss}$) era di $2,04 \pm 0,54$ microgrammi/mL (media \pm DS) e l'AUC allo stato stazionario a 24 ore ($AUC_{24, ss}$) era di $8,87 \pm 1,83$ mcg•h/mL. Il legame alle proteine plasmatiche è basso. Circa il 71 % di una dose endovenosa di lamivudina viene recuperato come medicinale non modificato nelle urine. Il metabolismo di lamivudina è una via di eliminazione minore. Nell'uomo, l'unico metabolita noto è il metabolita trans-solfossido (circa il 5 % di una dose orale dopo 12 ore). Nella maggior parte degli studi clinici in dose singola su soggetti con infezione da HIV-1, o soggetti sani con campionamento sierico per 24 ore dopo la somministrazione, l'emivita media di eliminazione osservata ($t_{1/2}$) variava da 5 a 7 ore. Nei soggetti con infezione da HIV-1, la clearance totale era di $398,5 \pm 69,1$ mL/min (media \pm DS).

Tenofovir disoproxil

A seguito della somministrazione orale di una dose singola di 245 mg di tenofovir disoproxil in soggetti con infezione da HIV-1 a digiuno, la C_{max} è stata raggiunta in un'ora. I valori di C_{max} e AUC erano rispettivamente di $0,30 \pm 0,09$ microgrammi/mL e $2,29 \pm 0,69$ μ g•h/mL. La biodisponibilità orale di tenofovir da tenofovir disoproxil nei soggetti a digiuno è approssimativamente del 25 %. Meno dello 0,7 % di tenofovir si lega alle proteine plasmatiche umane *in vitro* nell'intervallo da 0,01 a 25 microgrammi/mL. Circa il 70-80 % della dose endovenosa di tenofovir viene recuperato come medicinale non modificato nelle urine entro 72 ore dalla somministrazione. Tenofovir viene eliminato mediante una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva negli adulti con CrCl superiore a 80 mL/min di $243,5 \pm 33,3$ mL/min (media \pm DS). A seguito della somministrazione orale, l'emivita terminale di tenofovir è di circa 12-18 ore. Gli studi *in vitro* hanno determinato che né tenofovir disoproxil né tenofovir sono substrati degli enzimi CYP450.

Compromissione renale

Doravirina

L'escrezione renale di doravirina è minore. In uno studio che ha confrontato 8 soggetti con compromissione renale severa e 8 soggetti senza compromissione renale, l'esposizione alla dose singola di doravirina era del 31 % più elevata nei soggetti con compromissione renale severa. In un'analisi di farmacocinetica di popolazione che includeva soggetti con una CrCl tra 17 e 317 mL/min, la funzione renale non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di doravirina. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Doravirina non è stata studiata nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale o nei pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Lamivudina

Gli studi con lamivudina hanno mostrato che le concentrazioni plasmatiche (AUC) sono aumentate nei pazienti con disfunzione renale a causa della ridotta clearance. In base ai dati di lamivudina, Delstrigo non è raccomandato nei pazienti con una CrCl < 50 mL/min.

Tenofovir disoproxil

I parametri farmacocinetici di tenofovir sono stati determinati a seguito della somministrazione di una dose singola di 245 mg di tenofovir disoproxil in 40 soggetti adulti senza infezione da HIV con vari gradi di compromissione renale definiti secondo la CrCl al basale (funzione renale normale con CrCl > 80 mL/min, lieve con CrCl = 50-79 mL/min, moderata con CrCl = 30-49 mL/min e severa con CrCl = 10-29 mL/min). Rispetto a soggetti con funzione renale normale, l'esposizione media (% CV)

a tenofovir è aumentata da 2.185 (12 %) ng•h/mL in soggetti con CrCl > 80 mL/min a 3.064 (30 %) ng•h/mL, 6.009 (42 %) ng•h/mL e 15.985 (45 %) ng•h/mL, rispettivamente in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa.

Non è stata studiata la farmacocinetica di tenofovir in soggetti adulti non emodializzati con una CrCl < 10 mL/min e in soggetti con nefropatia allo stadio terminale gestiti con dialisi peritoneale o altre forme di dialisi.

Compromissione epatica

Doravirina

Doravirina è principalmente metabolizzata ed eliminata a livello epatico. Non è stata riscontrata una differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di doravirina in uno studio che ha confrontato 8 soggetti con compromissione epatica moderata (classificati con un punteggio di Child-Pugh B principalmente determinato da un aumento dei punteggi per encefalopatia e ascite) e 8 soggetti senza compromissione epatica. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Doravirina non è stata studiata in soggetti con compromissione epatica severa (punteggio di Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.2).

Lamivudina

Le proprietà farmacocinetiche di lamivudina sono state determinate in soggetti con compromissione epatica da moderata a severa. I parametri farmacocinetici non sono stati alterati diminuendo la funzione epatica. La sicurezza e l'efficacia di lamivudina non sono state stabilite in presenza di malattia epatica scompensata.

Tenofovir disoproxil

La farmacocinetica di tenofovir è stata studiata in soggetti non infetti da HIV con compromissione epatica da moderata a severa, a seguito di una dose di 245 mg di tenofovir disoproxil. Tra i soggetti con compromissione epatica e i soggetti non compromessi, nella farmacocinetica di tenofovir non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti.

Popolazione pediatrica

Le medie delle esposizioni a doravirina sono state simili in 54 pazienti pediatrici, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 35 kg, che, nello studio IMPAACT 2014 (Protocollo 027), avevano ricevuto doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil, rispetto agli adulti, dopo somministrazione di doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Nei soggetti pediatrici, le esposizioni a lamivudina e tenofovir dopo somministrazione di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil, sono state simili a quelle negli adulti dopo somministrazione di lamivudina e tenofovir disoproxil (Tabella 6).

Tabella 6: Farmacocinetica di doravirina, lamivudina e tenofovir allo stato stazionario, a seguito della somministrazione di doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil in pazienti pediatrici con infezione da HIV, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 35 kg

Parametro*	Doravirina [†]	Lamivudina [‡]	Tenofovir [‡]
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/mL)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
C _{max} (µg/mL)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C ₂₄ (µg/mL)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

* Presentato come media geometrica (% CV: coefficiente di variazione geometrico)

[†] Dall'analisi farmacocinetica di popolazione (n=54)

[‡] Dall'analisi farmacocinetica intensiva (n=10)

Abbreviazioni: AUC=area sotto la curva della concentrazione/tempo; C_{max}=concentrazione massima;

C₂₄=concentrazione a 24 ore

Anziani

In uno studio clinico di Fase 1 o in un'analisi di farmacocinetica di popolazione, sebbene sia stato incluso un numero limitato di soggetti di età pari o superiore a 65 anni (n = 36), non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di doravirina in soggetti di almeno 65 anni di età rispetto a soggetti di età inferiore a 65 anni. La farmacocinetica di lamivudina e tenofovir non è stata studiata in soggetti di età superiore a 65 anni. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Sesso

Non sono state individuate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra uomini e donne per doravirina, lamivudina e tenofovir.

Razza

Doravirina

Non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti legate alla razza nella farmacocinetica di doravirina sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione relativa a doravirina in soggetti sani e con infezione da HIV-1.

Lamivudina

Non ci sono differenze significative o clinicamente rilevanti legate alla razza nella farmacocinetica di lamivudina.

Tenofovir disoproxil

Non ci sono stati dati sufficienti provenienti da gruppi di razza ed etnia diversi da quelli Caucasic per determinare adeguatamente le potenziali differenze farmacocinetiche tra queste popolazioni dopo la somministrazione di tenofovir disoproxil.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Doravirina

Sono stati condotti studi sulla riproduzione, con la somministrazione orale di doravirina, in ratti e conigli ad esposizioni di circa 9 volte (ratti) e 8 volte (conigli) l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata nell'uomo (*recommended human dose*, RHD), senza effetti sullo sviluppo embrio-fetale (ratti e conigli) o pre/post-natale (ratti). Gli studi su femmine gravide di ratto e di coniglio hanno mostrato che doravirina viene trasferita al feto attraverso la placenta, con concentrazioni plasmatiche fetali fino al 40 % (conigli) e al 52 % (ratti) delle concentrazioni materne osservate al Giorno 20 di gestazione.

Doravirina era escreta nel latte dei ratti in allattamento dopo somministrazione orale, con concentrazioni nel latte di circa 1,5 volte le concentrazioni riscontrate nel plasma materno.

Lamivudina

Negli studi su animali, lamivudina non è stata teratogena, ma veniva evidenziato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli ad esposizioni sistemiche relativamente basse, paragonabili a quelle ottenute nell'uomo. Non è stato osservato un effetto simile nei ratti anche ad esposizioni sistemiche molto elevate.

Tenofovir disoproxil

Gli studi di tossicità riproduttiva su ratti e conigli non hanno mostrato alcun effetto sull'accoppiamento, sulla fertilità, sulla gravidanza o sui parametri fetali. Tuttavia, tenofovir

disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli in uno studio di tossicità peri-postnatale a dosi tossiche per la madre.

Cancerogenesi

Doravirina

Studi a lungo termine di cancerogenesi di doravirina per via orale sui topi e sui ratti non hanno evidenziato un potenziale cancerogeno ad esposizioni stimate fino a 6 volte (topi) e 7 volte (ratti) le esposizioni ottenute nell'uomo alla RHD.

Lamivudina

Studi a lungo termine di cancerogenesi di lamivudina sui topi e sui ratti non hanno evidenziato un potenziale cancerogeno ad esposizioni fino a 12 volte (topi) e 57 volte (ratti) le esposizioni ottenute nell'uomo alla RHD.

Tenofovir disoproxil

Studi di cancerogenesi per via orale sui ratti e sui topi hanno rivelato solo una bassa incidenza di tumori duodenali a dosi estremamente elevate nei topi. È improbabile che questi tumori siano di rilevanza per l'uomo.

Mutagenesi

Doravirina

Doravirina non è risultata genotossica in una batteria di test *in vitro* o *in vivo*.

Lamivudina

Lamivudina è risultata mutagena in un test del linfoma di topo L5178Y e clastogenica in un test citogenetico utilizzando linfociti umani in coltura. Lamivudina non è risultata mutagena in un test di mutagenesi microbica, in un test di trasformazione cellulare *in vitro*, in un test del micronucleo di ratto, in un test citogenetico del midollo osseo di ratto e in un test per la sintesi del DNA non programmato nel fegato di ratto.

Tenofovir disoproxil

Tenofovir disoproxil è risultato mutageno nel test del linfoma di topo *in vitro* e negativo in un test di mutagenesi batterica *in vitro* (test di Ames). In un test del micronucleo di topo *in vivo*, tenofovir disoproxil era negativo quando somministrato in topi maschi.

Compromissione della fertilità

Doravirina

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità, sulla capacità di accoppiamento o sullo sviluppo embrionale precoce quando doravirina è stata somministrata nel ratto fino a 7 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD.

Lamivudina

Lamivudina non ha influenzato la fertilità maschile o femminile nei ratti.

Tenofovir disoproxil

Gli studi di tossicità riproduttiva sui ratti e sui conigli non hanno mostrato alcun effetto sull'accoppiamento, sulla fertilità, sulla gravidanza o sui parametri fetali.

Tossicità a dosi ripetute

Doravirina

Negli studi di tossicità sugli animali la somministrazione di doravirina non è stata associata a tossicità.

Lamivudina

Negli studi di tossicità sugli animali la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. A dosaggi più elevati, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzione epatica e renale insieme a riduzioni occasionali del peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti osservati sono stati una riduzione della conta dei globuli rossi e neutropenia.

Tenofovir disoproxil

I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute su ratti, cani e scimmie a livelli di esposizione maggiori o uguali ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso clinico, comprendevano cambiamenti renali ed ossei e una riduzione della concentrazione sierica di fosfato. La tossicità ossea è stata diagnosticata come osteomalacia (scimmie) e ridotta densità minerale ossea (BMD) (ratti e cani). La tossicità ossea si è manifestata in ratti e cani giovani adulti ad esposizioni ≥ 5 volte l'esposizione nei pazienti pediatrici o adulti; la tossicità ossea si è manifestata nelle scimmie giovani con infezione ad esposizioni molto elevate in seguito a somministrazione sottocutanea (≥ 40 volte l'esposizione nei pazienti). I risultati degli studi su ratti e scimmie hanno indicato una riduzione dell'assorbimento intestinale di fosfato correlata alla sostanza, con potenziale riduzione secondaria della BMD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica (E468)
Ipromellosa acetato succinato
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Sodio stearyl fumarato

Film di rivestimento

Cera carnauba (E903)
Ipromellosa (E464)
Ferro ossido giallo (E172)
Lattosio monoidrato
Titanio diossido(E171)
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola contiene un flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene ed essiccanti in gel di silice.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- 1 flacone da 30 compresse rivestite con film
- 90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1333/001
EU/1/18/1333/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2018
Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

5 settembre 2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.