

DELSTRIGO®
DORAVIRINA/LAMIVUDINA/TENOFOVIR DISOPROXIL

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas asociadas con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	neutropenia*, anemia*, trombocitopenia*
Muy raras	aplasia eritrocitaria pura*
Infecciones e infestaciones	
Raras	erupción pustular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	hipofosfatemia, hipocaliemia*
Raras	hipomagnesemia, acidosis láctica*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio ¹
Poco frecuentes	pesadilla, depresión ² , ansiedad ³ , irritabilidad, estado confusional, ideación suicida
Raras	agresión, alucinación, trastorno de adaptación, alteración del humor, sonambulismo
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	cefalea, mareo, somnolencia
Poco frecuentes	alteración de la atención, deterioro de la memoria, parestesia, hipertensión, sueño deficiente
Muy raras	neuropatía periférica (o parestesia)*
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	tos*, síntomas nasales*
Raras	disnea, hipertrofia de amígdalas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	tos*, síntomas nasales*
Raras	disnea, hipertrofia de amígdalas
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas, diarrea, dolor abdominal ⁴ , vómitos, flatulencia
Poco frecuentes	estreñimiento, molestia abdominal ⁵ , distensión abdominal, dispepsia, heces blandas ⁶ , trastorno de la motilidad gastrointestinal ⁷ , pancreatitis*
Raras	tenesmo rectal
Trastornos hepatobiliares	
Raras	esteatosis hepática*, hepatitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	alopecia*, erupción ⁸
Poco frecuentes	prurito
Raras	dermatitis alérgica, rosácea, angioedema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	trastornos musculares*
Poco frecuentes	mialgia, artralgia, rabdomiólisis [†] , debilidad muscular [†]
Raras	dolor musculoesquelético, osteomalacia (se manifiesta como dolor óseo y rara vez contribuye a fracturas)*, miopatía*
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	creatinina elevada*, tubulopatía renal proximal (incluido el síndrome de Fanconi)*
Raras	lesión renal aguda, trastorno renal, cálculo urinario, nefrolitiasis, lesión renal aguda*, trastorno renal*, necrosis tubular aguda*, nefritis (incluida nefritis intersticial aguda)*, diabetes insípida nefrogénica*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga, fiebre*
Poco frecuentes	astenia, malestar general
Raras	dolor torácico, escalofríos, dolor, sed
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada ⁹
Poco frecuentes	aspartato aminotransferasa elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, hemoglobina disminuida
Raras	creatinfosfoquinasa en sangre elevada

* Esta reacción adversa no se identificó como una reacción adversa asociada con doravirina a partir de los estudios clínicos de fase 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), pero está incluida en esta tabla como una reacción adversa descrita en el prospecto de 3TC y/o TDF. Se utilizó la categoría de frecuencia más alta notificada en el prospecto de 3TC o TDF.

[†]Esta reacción adversa se puede producir como consecuencia de tubulopatía renal proximal. En ausencia de esta enfermedad, no se considera causalmente asociado con tenofovir disoproxil.

¹insomnio incluye: insomnio, insomnio inicial y trastorno del sueño

²depresión incluye: depresión, estado de ánimo deprimido, depresión mayor y trastorno depresivo persistente

³ansiedad incluye: ansiedad y trastorno de ansiedad generalizada

⁴dolor abdominal incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen

⁵molestia abdominal incluye: molestia abdominal y malestar epigástrico

⁶heces blandas incluyen: heces blandas y heces anormales

⁷trastorno de la motilidad gastrointestinal incluye: trastorno de la motilidad gastrointestinal y movimientos intestinales frecuentes

⁸erupción incluye: erupción, erupción macular, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción papular y urticaria

⁹alanina aminotransferasa elevada incluye: alanina aminotransferasa elevada y lesión traumática hepatocelular

Síndrome de reconstitución inmune

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Pacientes adultos no tratados previamente

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

En el ensayo DRIVE-FORWARD, 766 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de 100 mg de doravirina o 800 + 100 mg de darunavir + ritonavir una vez al día, cada uno de ellos en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC), a elección del investigador. En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes era de 33 años (intervalo de 18 a 69 años); el 86 % tenía un recuento de linfocitos T CD4⁺ mayor de 200 células/mm³, el 84 % eran varones, el 27 % eran de raza no blanca, el 4 % tenían coinfección por los virus de la hepatitis B o C, el 10 % tenían antecedentes de SIDA, el 20 % tenían un ARN del VIH-1 mayor de 100.000 copias por ml, el 13 % recibieron ABC/3TC y el 87 % recibieron FTC/TDF; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

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