ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina (3TC) e 245 mg de tenofovir disoproxil na forma de tenofovir disoproxil fumarato (TDF).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 8,6 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido amarelo, oval, com as dimensões de 21,59 mm x 11,30 mm, gravado com o logotipo da empresa e 776 num lado do comprimido e liso no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Delstrigo é indicado para o tratamento de adultos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) sem evidência prévia ou presente de resistência à classe dos inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI), lamivudina ou tenofovir (ver secções 4.4 e 5.1).

Delstrigo está também indicado para o tratamento de adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que pesem pelo menos 35 kg, infetados pelo VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe dos NNRTI, lamivudina ou tenofovir e que tenham experienciado toxicidade que impeça a utilização de outros regimes terapêuticos que não contenham tenofovir disoproxil (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

Posologia

A dose recomendada de Delstrigo é um comprimido de 100/300/245 mg tomado por via oral uma vez por dia, com ou sem alimentos.

Ajuste de dose
Se Delstrigo for administrado concomitantemente com rifabutina, a dose de doravirina deve ser aumentada para 100 mg duas vezes por dia. Este aumento é feito adicionando um comprimido de 100 mg de doravirina (como agente isolado), para ser tomado aproximadamente com 12 horas de intervalo da dose de Delstrigo (ver secção 4.5).

A administração concomitante de doravirina com outros indutores moderados do CYP3A não foi avaliada, mas é esperado diminuição da concentração de doravirina. Se a administração concomitante com outros indutores moderados do CYP3A (ex. dabrafenib, lesinurad, bosentano, tioridazina,

nafcilina, modafinil, telotristate de etilo) não puder ser evitada, deverá ser tomado diariamente um comprimido de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 horas após a dose de Delstrigo (ver secção 4.5).

Doses esquecidas
Se o doente se esquecer de uma dose de Delstrigo num período de 12 horas após a hora em que é habitualmente administrado, o doente deve tomar Delstrigo assim que possível e continuar o esquema posológico normal. Se um doente se esquecer de uma dose de Delstrigo e tiver decorrido mais de 12 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida mas, em vez disso, tomar a dose seguinte à hora habitual. O doente não deve tomar 2 doses ao mesmo tempo.

Populações especiais

Idosos
Existem dados limitados disponíveis sobre o uso de doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil em doentes com 65 anos de idade ou mais. Não existe evidência de que os doentes idosos necessitem de uma dose diferente dos doentes adultos mais jovens (ver secção 5.2). Recomenda-se um cuidado especial neste grupo etário devido a alterações associadas à idade, tais como diminuição da função renal (ver secção 4.4).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico de Delstrigo em doentes com depuração de creatinina (ClCr) estimada ≥ 50 ml/min.

Delstrigo não deve ser iniciado em doentes com ClCr estimada <50 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2). Delstrigo deve ser descontinuado se o valor de ClCr estimada diminuir para valores abaixo de 50 ml por minuto (ver secção 4.4). Os doentes com compromisso renal moderado ou grave necessitam de um ajuste do intervalo de dose de lamivudina e tenofovir disoproxil que não pode ser alcançado com o comprimido combinado (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). A doravirina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Não se sabe se a exposição à doravirina irá aumentar em doentes com compromisso hepático grave. Por isso, recomenda-se precaução quando doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil é administrado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e a eficácia de Delstrigo em crianças com menos de 12 anos de idade ou que pesem menos de 35 kg, não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Delstrigo deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos e engolido inteiro (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A administração concomitante com medicamentos que sejam fortes indutores da enzima do citocromo P450 CYP3A é contraindicada, uma vez que se espera que ocorram diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de doravirina, o que pode diminuir a eficácia de Delstrigo (ver secções 4.4 e 4.5). Estes medicamentos incluem, mas não se limitam aos seguintes:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- rifampicina, rifapentina

- Hipericão (*Hypericum perforatum*)
- mitotano
- enzalutamida
- lumacaftor

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Substituições de NNRTI e utilização de doravirina

Doravirina não foi estudada em doentes com falência virológica prévia a qualquer outro tratamento antirretrovírico. As mutações associadas a NNRTIs detetadas no rastreio, fizeram parte dos critérios de exclusão nos estudos de Fase 2b/3. Não foi estabelecido um ponto de corte para uma redução da suscetibilidade produzida por várias substituições NNRTI, que esteja associada a uma redução na eficácia clínica (ver secção 5.1). Não existe evidência clínica suficiente que suporte a utilização de doravirina em doentes infetados pelo VIH-1 com evidência de resistência à classe de NNRTIs.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs)

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólise epidérmica tóxica (NET), durante a experiência pós-comercialização com regimes contendo doravirina (ver secção 4.8). No momento da prescrição, os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e devem ser monitorizados cuidadosamente para reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, os regimes contendo doravirina devem ser descontinuados imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado). O estado clínico deve ser monitorizado cuidadosamente e deve ser iniciada terapêutica adequada. Se o doente desenvolveu uma reação grave como NET com a utilização de regimes contendo doravirina, o tratamento com regimes contendo doravirina não poderá ser reiniciado neste doente.

Exacerbação aguda grave de hepatite B em doentes coinfectados com VIH-1 e VHB

Todos os doentes com VIH-1 devem fazer análises para a deteção do vírus da hepatite B (VHB) antes de iniciar a terapêutica antirretrovírica.

As exacerbações agudas graves de hepatite B (por exemplo, descompensação hepática e falência hepática) foram relatadas em doentes coinfetados com VIH-1 e VHB, e descontinuaram a lamivudina ou o tenofovir disoproxil, dois dos componentes do Delstrigo. Os doentes coinfetados com o VIH-1 e o VHB devem ser cuidadosamente monitorizados, com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a interrupção do tratamento com Delstrigo. Se apropriado, o início da terapêutica anti-hepatite B pode ser necessário, especialmente em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, uma vez que a exacerbação de hepatite após o tratamento pode levar a descompensação hepática e falência hepática.

Novo aparecimento ou agravamento do compromisso renal

O compromisso renal, incluindo casos de compromisso renal agudo e síndrome de Fanconi (lesão tubular renal com hipofosfatemia grave), foi relatada com o uso de tenofovir disoproxil, um componente do Delstrigo.

Delstrigo deve ser evitado com o uso concomitante ou recente de medicamentos nefrotóxicos (por exemplo, medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides [AINEs] de dose elevada ou múltiplos) (ver secção 4.5). Foram relatados casos de compromisso renal agudo após o início de AINEs de doses elevadas ou múltiplos em doentes infetados pelo VIH com fatores de risco para disfunção renal que pareciam estáveis com tenofovir disoproxil. Alguns doentes necessitaram de hospitalização e terapêutica de substituição renal. Devem ser consideradas alternativas aos AINEs, se necessário, em doentes com risco de disfunção renal.

Dor óssea persistente ou agravada, dor nas extremidades, fraturas e/ou dor ou fraqueza muscular podem ser manifestações de tubulopatia renal proximal e devem levar a uma avaliação da função renal em doentes de risco.

Recomenda-se que o valor de ClCr estimada seja avaliado em todos os doentes antes do início da terapêutica e conforme clinicamente apropriado durante a terapêutica com Delstrigo. Em doentes com risco de disfunção renal, incluindo doentes que sofreram anteriormente eventos renais enquanto recebiam adefovir dipivoxil, recomenda-se a avaliação de ClCr estimada, fósforo sérico, glicose na urina e proteína na urina antes do início da terapêutica com Delstrigo e uma monitorização mais frequente da função renal deve ser ponderada, de acordo com a condição médica do doente durante a terapêutica com Delstrigo.

A lamivudina e o tenofovir disoproxil são excretados principalmente pelos rins. Delstrigo deve ser descontinuado, se o valor de ClCr estimada diminuir abaixo de 50 ml por minuto, uma vez que o ajuste do intervalo de dose necessário para a lamivudina e o tenofovir disoproxil não pode ser alcançado com o comprimido de combinação de dose fixa (ver secção 4.2).

Perda óssea e defeitos de mineralização

Densidade mineral óssea
Em ensaios clínicos com adultos infetados por VIH-1, o tenofovir disoproxil foi associado a diminuições ligeiramente maiores na densidade mineral óssea (DMO) e a aumentos dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, sugerindo um aumento da renovação óssea relativamente aos comparadores. Os níveis séricos hormonais da paratiroide e os níveis de 1,25 vitamina D também foram mais elevados em indivíduos que receberam tenofovir disoproxil. Noutros estudos (prospetivos e transversais), as diminuições mais pronunciadas na DMO foram observadas em doentes tratados com tenofovir disoproxil como parte de um regime contendo um inibidor da protease potenciado.

Alterações ósseas (que raramente contribuem para fraturas) podem estar associadas à tubulopatia renal proximal.

Desconhecem-se os efeitos das alterações associadas ao tenofovir disoproxil na DMO e nos marcadores bioquímicos sobre a saúde óssea a longo prazo e o futuro risco de fratura. A avaliação da DMO deve ser considerada para doentes adultos infetados por VIH-1 com história de fratura óssea patológica ou outros fatores de risco para osteoporose ou perda óssea. Embora o efeito da toma de suplementos com cálcio e vitamina D não tenha sido estudado, essa toma de suplementos pode ser benéfica em todos os doentes. Se houver suspeita de alterações ósseas, deve-se realizar uma consulta apropriada.

Defeitos de mineralização
Casos de osteomalacia associados com tubulopatia renal proximal, manifestados como dor óssea ou dor nas extremidades e que podem contribuir para fraturas, foram relatados em associação com o uso de tenofovir disoproxil. Artralgias e dor ou fraqueza musculares também foram relatadas em casos de tubulopatia renal proximal. A hipofosfatemia e osteomalacia secundária à tubulopatia renal proximal devem ser consideradas em doentes com risco de disfunção renal que apresentem sintomas ósseos ou musculares persistentes ou agravados durante o tratamento com produtos contendo tenofovir disoproxil (ver secção 4.4).

Administração concomitante com outros medicamentos antivíricos

Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil não devem ser administrados concomitantemente com outros medicamentos contendo lamivudina, ou com medicamentos contendo tenofovir disoproxil ou tenofovir alafenamida, ou com adefovir dipivoxil (ver secção 4.5). Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil não deve ser administrado com doravirina, a menos que seja necessário ajustar a dose (por exemplo, com rifabutina) (ver secções 4.2 e 4.5).

Utilização com indutores de CYP3A

Deve ter-se precaução na prescrição de doravirina com medicamentos que possam reduzir a exposição à doravirina (ver secções 4.3 e 4.5).

Síndrome de reativação imunológica

A síndrome de reativação imunológica foi notificada em doentes tratados com terapêutica antirretrovírica combinada. Durante a fase inicial do tratamento antirretrovírico combinado, os doentes cujo sistema imunitário responde podem desenvolver uma resposta inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais (como infeção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou tuberculose), que podem necessitar de avaliação e tratamento adicionais.

Doenças autoimunes (como doença de Graves, hepatite autoimune, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) também foram notificadas como ocorrendo no contexto de reativação imunológica; no entanto, o tempo até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Lactose

Delstrigo contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Delstrigo é um regime completo para o tratamento da infeção por VIH-1; por conseguinte, Delstrigo não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovíricos. Não estão presentes informações sobre possíveis interações medicamentosas com outros medicamentos antirretrovíricos.

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Delstrigo contém doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil; portanto, quaisquer interações identificadas para estes, individualmente, são relevantes para Delstrigo e são apresentadas na Tabela 1.

Efeitos de outros medicamentos sobre a doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil

Doravirina
A doravirina é principalmente metabolizada pelo CYP3A, e espera-se que os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A afetem a depuração da doravirina (ver secção 5.2). A doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil não devem ser administrados concomitantemente com medicamentos que sejam indutores potentes da enzima CYP3A, uma vez que se preveem diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de doravirina, o que pode diminuir a eficácia da doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (ver secções 4.3 e 5.2).

A administração concomitante com o indutor moderado de CYP3A, rifabutina, diminuiu as concentrações de doravirina (ver Tabela 1). Quando Delstrigo é administrado concomitantemente com rifabutina, deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 horas após a dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (ver secção 4.2).

A administração concomitante de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil com outros indutores moderados do CYP3A não foi avaliada, mas são esperadas diminuições nas concentrações de doravirina. Se não for possível evitar a administração concomitante com outros indutores moderados do CYP3A (ex. debrafenib, lesinurad, bosentano, tioridazina, nafcilina, modafinil, telotristate de etilo), deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 horas após a administração da dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (ver secção 4.2).

A administração concomitante de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil e medicamentos que são inibidores do CYP3A pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de doravirina. Contudo, não é necessário ajuste de dose quando a doravirina é administrada concomitantemente com inibidores do CYP3A.

Lamivudina
Como a lamivudina é eliminada principalmente pelos rins através de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa (ver secção 5.2), a administração concomitante de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil com medicamentos que reduzem a função renal ou que competem por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de lamivudina.

Tenofovir disoproxil
Como o tenofovir é eliminado principalmente pelos rins através de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa (ver secção 5.2), a administração concomitante de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil com medicamentos que reduzem a função renal ou que competem por secreção tubular ativa através de OAT1, OAT3 ou MRP4 pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir.

Devido ao componente tenofovir disoproxil da doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil, a utilização do medicamento deve ser evitada com a utilização concomitante ou recente de medicamentos nefrotóxicos. Alguns exemplos incluem, mas não estão limitados a aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicosidos (por exemplo, gentamicina) e AINEs de dose elevada ou múltiplos (ver secção 4.4).

Efeitos da doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil noutros medicamentos

Doravirina
Não é provável que a doravirina na dose de 100 mg uma vez por dia tenha um efeito clinicamente relevante nas concentrações plasmáticas de medicamentos que são dependentes de proteínas de transporte para absorção e/ou eliminação ou que são metabolizados pelas enzimas CYP.

No entanto, a administração concomitante de doravirina e do substrato sensível ao CYP3A, midazolam, resultou numa diminuição de 18 % na exposição ao midazolam, sugerindo que a doravirina pode ser um indutor fraco do CYP3A. Por conseguinte, deve ter-se precaução ao administrar concomitantemente doravirina com medicamentos que sejam substratos sensíveis ao CYP3A que também tenham uma janela terapêutica estreita (por exemplo, tacrolímus e sirolímus).

Lamivudina
A lamivudina não inibe nem induz as enzimas CYP.

Tenofovir
Com base nos resultados das experiências *in vitro* e na conhecida via de eliminação do tenofovir, o potencial para interações mediadas pelo CYP envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.

Tabela de interações

A Tabela 1 mostra as interações estabelecidas e potenciais interações medicamentosas com os componentes individuais de Delstrigo, mas não inclui todas (aumento é indicado como ↑, diminuição é indicada como ↓ e nenhuma alteração como ↔). Para potenciais interações medicamentosas com o tenofovir disoproxil ou lamivudina, (ver secções 4.4 e 5.2).

Tabela 1: Interações entre os componentes individuais de Delstrigo e outros medicamentos

Medicamento por área terapêutica	**Efeitos nos níveis de medicamentos razão média geométrica (IC 90 %)***	**Recomendação relativa administração concomitante com doravirina/lamivudina/ tenofovir disoproxil**
Agentes que alteram o pH gástrico		
antiácido (suspensão oral de hidróxido de alumínio e magnésio) (20 ml DU, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 1,01 (0,92; 1,11) $C_{máx}$ 0,86 (0,74; 1,01) C_{24} 1,03 (0,94; 1,12)	Não é necessário ajuste posológico.
pantoprazol (40 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↓ doravirina AUC 0,83 (0,76; 0,91) $C_{máx}$ 0,88 (0,76; 1,01) C_{24} 0,84 (0,77; 0,92)	Não é necessário ajuste posológico.
omeprazol	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ doravirina	Não é necessário ajuste posológico.
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina		
lisinopril	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ lisinopril	Não é necessário ajuste posológico.
Antiandrogénios		
enzalutamida	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
Antibióticos		
nafcilina	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 h após a dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Anticonvulsivantes		

carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
Antidiabéticos		
metformina (1000 mg DU, doravirina 100 mg 1x/dia)	↔ metformina AUC 0,94 (0,88; 1,00) $C_{máx}$ 0,94 (0,86; 1,03)	Não é necessário ajuste posológico.
canagliflozina liraglutida sitagliptina	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ canagliflozina ↔ liraglutido ↔ sitagliptina	Não é necessário ajuste posológico.
Antidiarreicos		
telotristate de etilo	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, 12 h após a dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Agentes usados no tratamento da gota e uricosúricos		
lesinurad	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 h após a dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Antimicobacterianos		
Dose única de rifampicina (600 mg DU, doravirina 100 mg DU) Dose múltipla de rifampicina (600 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 0,91 (0,78; 1,06) $C_{máx}$ 1,40 (1,21; 1,63) C_{24} 0,90 (0,80; 1,01) ↓ doravirina AUC 0,12 (0,10; 0,15) $C_{máx}$ 0,43 (0,35;,0,52) C_{24} 0,03 (0,02; 0,04) (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.

rifapentina	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
rifabutina (300 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↓ doravirina AUC 0,50 (0,45; 0,55) $C_{máx}$ 0,99 (0,85; 1,15) C_{24} 0,32 (0,28; 0,35) (Indução do CYP3A)	Se doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil for administrado concomitantemente com rifabutina, deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 h após a dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Antineoplásicos		
mitotano	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
Antipsicóticos		
tioridazina	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 h após a dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Agentes antifúngicos azólicos		
cetoconazol (400 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↑ doravirina AUC 3,06 (2,85; 3,29) $C_{máx}$ 1,25 (1,05; 1,49) C_{24} 2,75 (2,54; 2,98) (Inibição do CYP3A)	Não é necessário ajuste posológico.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A)	Não é necessário ajuste posológico.
Bloqueadores dos canais de cálcio		

diltiazem verapamil	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A)	Não é necessário ajuste posológico.
Tratamento de fibrose cística		
lumacaftor	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
Antagonistas de recetores de endotelina		
bosentano	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 h após a dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Agentes antivíricos para a hepatite C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg de elbasvir 1x/dia + 200 mg de grazoprevir 1x/dia, doravirina 100 mg 1x/dia)	↑ doravirina AUC 1,56 (1,45; 1,68) $C_{máx}$ 1,41 (1,25; 1,58) C_{24} 1,61 (1,45; 1,79) (Inibição do CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) $C_{máx}$ 0,96 (0,91; 1,01) C_{24} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) $C_{máx}$ 1,22 (1,01; 1,47) C_{24} 0,90 (0,83; 0,96)	Não é necessário ajuste posológico.

ledipasvir + sofosbuvir (90 mg de ledipasvir DU + 400 mg de sofosbuvir DU, doravirina 100 mg DU)	↑ doravirina AUC 1,15 (1,07; 1,24) $C_{máx}$ 1,11 (0,97; 1,27) C_{24} 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) $C_{máx}$ 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) $C_{máx}$ 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) $C_{máx}$ 1,03 (0,97; 1,09) Esperado: ↑ tenofovir	Doentes que recebem doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir devem ser monitorizados quanto a reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil.
sofosbuvir/velpatasvir	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ doravirina ↑ tenofovir	Doentes que recebem doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil concomitantemente com sofosbuvir/velpatasvir devem ser monitorizados quanto a reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil.
sofosbuvir	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ doravirina	Não é necessário ajuste posológico.
daclatasvir	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ doravirina	Não é necessário ajuste posológico.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir +/- ritonavir	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↑ doravirina (Inibição do CYP3A devido ao ritonavir)	Não é necessário ajuste posológico.

dasabuvir	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ doravirina	Não é necessário ajuste posológico.
glecaprevir, pibrentasvir	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↑ doravirina (inibição do CYP3A)	Não é necessário ajuste posológico.
ribavirina	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ doravirina	Não é necessário ajuste posológico.
Medicamentos à base de plantas		
Hipericão (*Hypericum perforatum)*	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
Agentes antivíricos para o VIH		
tenofovir disoproxil (300 mg 1x/dia, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 0,95 (0,80; 1,12) $C_{máx}$ 0,80 (0,64; 1,01) C_{24} 0,94 (0,78; 1,12)	Não é necessário ajuste posológico.
lamivudina + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudina DU + 245 mg tenofovir disoproxil DU, doravirina 100 mg DU)	↔ doravirina AUC 0,96 (0,87; 1,06) $C_{máx}$ 0,97 (0,88; 1,07) C_{24} 0,94 (0,83; 1,06) ↔lamivudina AUC 0,94 (0,88; 1,00) $C_{máx}$ 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) $C_{máx}$ 1,17 (0,96 ; 1,42)	Não é necessário ajuste posológico.
Imunossupressores		

tacrolímus sirolímus	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ doravirina ↓ tacrolímus, sirolímus (Indução do CYP3A)	Monitorização das concentrações sanguíneas de tacrolímus e sirolímus, pois a dose destes agentes pode precisar de ser ajustada.
Inibidores da quinase		
dabrafenib	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 h após a dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Diversos		
solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudina	Solução oral de dose única de lamivudina 300 mg lamivudina AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % $C_{máx}$ ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Quando possível, evite a administração concomitante crónica de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil com medicamentos contendo sorbitol ou outros poliálcoois de ação osmótica (por exemplo: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar uma monitorização mais frequente da carga vírica do VIH-1 quando a coadministração crónica não puder ser evitada.
Analgésicos opiáceos		
metadona (20-200 mg 1x/dia dose individualizada, doravirina 100 mg 1x/dia)	↓ doravirina AUC 0,74 (0,61; 0,90) $C_{máx}$ 0,76 (0,63; 0,91) C_{24} 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadona AUC 0,95 (0,90; 1,01) $C_{máx}$ 0,98 (0,93; 1,03) C_{24} 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadona AUC 0,98 (0,90; 1,06) $C_{máx}$ 0,97 (0,91; 1,04) C_{24} 0,97 (0,86; 1,10)	Não é necessário ajuste posológico.

buprenorfina naloxona	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ buprenorfina ↔ naloxona	Não é necessário ajuste posológico.
Contracetivos orais		
0,03 mg etinilestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel DU, doravirina 100 mg 1x/dia	↔ etinilestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) $C_{máx}$ 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) $C_{máx}$ 0,96 (0,88; 1,05)	Não é necessário ajuste posológico.
norgestimato/etinilestradiol	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ norgestimato/etinilestradiol	Não é necessário ajuste posológico.
Psicoestimulantes		
modafinil	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↓ doravirina (Indução do CYP3A)	A administração concomitante deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve ser administrada diariamente uma dose de 100 mg de doravirina, aproximadamente 12 h após a dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.
Sedativos/Hipnóticos		
midazolam (2 mg DU, doravirina 120 mg 1x/dia)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) $C_{máx}$ 1,02 (0,81; 1,28)	Não é necessário ajuste posológico.
Estatinas		
atorvastatina (20 mg DU, doravirina 100 mg 1x/dia)	↔ atorvastatina AUC 0,98 (0,90; 1,06) $C_{máx}$ 0,67 (0,52; 0,85)	Não é necessário ajuste posológico.
rosuvastatina sinvastatina	Interação não estudada com doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. Esperado: ↔ rosuvastatina ↔ sinvastatina	Não é necessário ajuste posológico.
↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração IC = intervalo de confiança; DU = dose única; 1x/dia = uma vez por dia; 2x/dia = duas vezes por dia *$AUC_{0-\infty}$ para dose única, AUC_{0-24} para uma vez por dia.		

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de doravirina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 3 000 resultados a partir do primeiro trimestre) a tomar o componente ativo individual lamivudina em combinação com outros antirretrovíricos indica ausência de malformações ou toxicidade. Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1 000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas ao tenofovir disoproxil.

Registo de gravidez antirretrovírica
Foi estabelecido um Registo de Gravidez Antirretrovírica para monitorizar os resultados materno-fetais em doentes expostos a medicamentos antirretrovíricos durante a gravidez. Os médicos são encorajados a registar as suas doentes neste sistema.

Estudos em animais com doravirina não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos relacionados com a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Estudos em animais com tenofovir disoproxil não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos do tenofovir disoproxil relacionados com a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Estudos em animais com lamivudina mostraram um aumento nas mortes embrionárias precoces em coelhos mas não em ratos (ver secção 5.3). Foi demonstrado que ocorre transferência placentária de lamivudina em humanos. A lamivudina pode inibir a replicação do ADN celular (ver secção 5.3). A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Delstrigo durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a doravirina é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de doravirina no leite (ver secção 5.3).

A lamivudina foi identificada em recém-nascidos/lactentes amamentados de mulheres tratadas. Com base em mais de 200 pares mãe/filho tratados para VIH, as concentrações séricas de lamivudina em lactentes amamentados de mães tratadas para VIH são muito baixas (< 4 % das concentrações séricas maternas) e diminuem progressivamente para níveis indetetáveis quando os lactentes amamentados chegam às 24 semanas de idade. Não existem dados disponíveis sobre a segurança da lamivudina quando administrada a bebés com menos de três meses de idade.

O tenofovir é excretado no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos do tenofovir em recém-nascidos/crianças.

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de Delstrigo na fertilidade em seres humanos. Estudos em animais não indicam efeitos nefastos da doravirina, lamivudina ou tenofovir disoproxil na fertilidade quando submetidos a níveis de exposição superiores à exposição em seres humanos na dose clínica recomendada (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Delstrigo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser informados que foram notificados fadiga, tonturas e sonolência durante o tratamento com Delstrigo (ver secção 4.8). Isto deve ser considerado ao avaliar a capacidade do doente para conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos de fase 3 com doravirina em combinação com 2 análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs), as reações adversas mais frequentemente notificadas foram náuseas (4 %) e cefaleias (3 %).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas com doravirina em combinação com 2 NRTIs de ensaios clínicos de Fase 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT e DRIVE AHEAD) e experiência pós-comercialização estão listadas abaixo por sistema de classe de órgãos e frequência. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10 000, < 1/1000), muito raros (< 1/10 000) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Resumo tabelado das reações adversas associadas à doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

Frequência	**Reações adversas**
Infeções e infestações	
Raros	erupção pustulosa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequentes	neutropenia*, anemia*, trombocitopenia*
Muito raros	aplasia dos glóbulos vermelhos puros*
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes	hipofosfatemia, hipocaliemia*
Raros	hipomagnesemia, acidose láctica*
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	sonhos anormais, insónia[1]
Pouco frequentes	pesadelo, depressão[2], ansiedade[3], irritabilidade, estado confusional, ideação suicida
Raros	agressividade, alucinação, perturbações de adaptação, humor modificado, sonambulismo
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	cefaleia, tonturas, sonolência
Pouco frequentes	atenção alterada, defeito da memória, parestesia, hipertonia, sono de má qualidade
Muito raros	neuropatia periférica (ou parestesia)*
Vasculopatias	
Pouco frequentes	hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	tosse*, sintomas nasais*
Raros	dispneia, hipertrofia das amigdalas
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	náusea, diarreia, dor abdominal[4], vómito, flatulência

Frequência	Reações adversas
Pouco frequentes	obstipação, mal-estar abdominal[5], distensão abdominal, dispepsia, fezes moles[6], perturbação da motilidade gastrointestinal[7], pancreatite*
Raros	tenesmo rectal
Afeções hepatobiliares	
Raros	estenose hepática*, hepatite*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	alopécia*, erupção cutânea[8]
Pouco frequentes	prurido
Raros	dermatite alérgica, rosácea, angioedema*
Desconhecida	necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	distúrbios musculares*
Pouco frequentes	mialgia, artralgia, rabdomiólise*†, fraqueza muscular*†
Raros	dor musculosquelética, osteomalacia (manifestada como dor óssea e contribuindo pouco frequentemente para fraturas)*, miopatia*
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	creatinina aumentada*, tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi)*
Raros	lesão renal aguda, anomalia renal, cálculo urinário, nefrolitíase, insuficiência renal aguda*, insuficiência renal*, necrose tubular aguda*, nefrite (incluindo intersticial aguda)*, diabetes insípida nefrogénica*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	fadiga, febre*
Pouco frequentes	astenia, mal-estar geral
Raros	dor no peito, arrepios, dor, sede
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	alanina aminotransferase aumentada[9]
Pouco frequentes	aspartato aminotransferase aumentada, lípase aumentada, amílase aumentada, diminuição da hemoglobina
Raros	creatinafosfoquinase no sangue aumentada

*Esta reação adversa não foi identificada como reação adversa associada à doravirina nos ensaios clínicos de Fase 3 (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) mas foi incluida nesta tabela como reação adversa com base no Resumo das Características do Medicamento do 3TC e/ou TDF. Foi utilizada a categoria notificada com frequência mais elevada no Resumo das Caraterísticas do Medicamento do 3TC ou TDF.

†Esta reação adversa pode ocorrer como consequência da tubulopatia renal proximal. Não é considerado como causalmente associado ao tenofovir disoproxil na ausência desta condição.

[1]insónia inclui: insónia, insónia inicial e perturbação do sono.

[2]depressão inclui: depressão, humor depressivo, depressão grave e perturbação depressiva persistente.

[3]ansiedade inclui: ansiedade e perturbação generalizada da ansiedade.

[4]dor abdominal inclui: dor abdominal e dor no abdómen superior.

[5]desconforto abdominal inclui: desconforto abdominal e mal-estar epigástrico.

[6]fezes moles inclui: fezes moles e fezes anormais.

[7]perturbação da motilidade gastrointestinal inclui: perturbação da motilidade gastrointestinal e motilidade intestinal frequente.

[8]erupção cutânea inclui: erupção cutânea, erupção maculosa, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea maculopapular, erupção papulosa e urticária.

[9]alanina aminotransferase aumentada inclui: alanina aminotransferase aumentada e lesão traumática hepatocelular.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Acidose lática

Foram notificados casos de acidose lática com tenofovir disoproxil isoladamente ou em associação com outros antirretrovirais. Doentes com fatores de predisposição tais como doentes com doença hepática descompensada ou doentes a receber tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por induzir acidose lática têm um risco aumentado de sofrer acidose lática grave durante o tratamento com tenofovir disoproxil, incluindo consequências fatais.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs)

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs), tais como necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação com regimes de tratamento contendo doravirina (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil foi avaliada em 45 doentes pediátricos com idade entre 12 anos e menos de 18 anos infetados pelo VIH-1, com supressão virológica ou sem tratamento prévio, até à Semana 48, num ensaio clínico aberto (IMPAACT 2014 (Protocolo 027)). O perfil de segurança nos indivíduos pediátricos foi semelhante ao dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Doravirina

Não existe informação sobre potenciais sintomas agudos e sinais de sobredosagem com doravirina.

Lamivudina

Como uma quantidade negligenciável de lamivudina foi removida através de hemodiálise (4 horas), diálise peritoneal ambulatória contínua e diálise peritoneal automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua proporcionaria benefício clínico num evento de sobredosagem com lamivudina.

Tenofovir disoproxil

O tenofovir disoproxil é eficientemente removido por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Após uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu aproximadamente 10% da dose administrada de tenofovir.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, código ATC: J05AR24

Mecanismo de ação

Doravirina
A doravirina é um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa da piridinona do VIH-1 e inibe a replicação do VIH-1 por inibição não competitiva da transcriptase reversa (TR) do VIH-1. A doravirina não inibe as ADN polimerases celulares humanas α, ß e ADN polimerase mitocondrial γ.

Lamivudina
A lamivudina é um análogo nucleosídeo. No interior da célula, a lamivudina é fosforilada no seu metabólito ativo 5´-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP). O principal modo de ação do 3TC-TP é a inibição da TR através da terminação da cadeia de ADN após incorporação do análogo nucleotídico.

Tenofovir disoproxil
O tenofovir disoproxil é um análogo diéster fosfonato nucleosídeo acíclico do monofosfato de adenosina. O tenofovir disoproxil requer hidrólise diéster inicial para conversão em tenofovir e subsequente fosforilação por enzimas celulares para formar difosfato de tenofovir. O tenofovir difosfato inibe a atividade da TR do VIH-1 ao competir com o substrato natural de 5'-trifosfato de desoxiadenosina e, após a sua incorporação no ADN, pela terminação da cadeia de ADN. O tenofovir difosfato é um inibidor fraco das ADN polimerases de mamíferos α, β e de ADN polimerase mitocondrial γ.

Atividade antivírica em cultura celular

Doravirina
A doravirina apresentou um valor de EC_{50} de 12,0 ± 4,4 nM contra estirpes laboratoriais de tipo selvagem de VIH-1 quando testado na presença de soro humano normal a 100% utilizando células repórter MT4-GFP. A doravirina demonstrou atividade antivírica contra um amplo painel de isolados primários de VIH-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) com valores de EC_{50} variando de 1,2 nM a 10,0 nM. A atividade antivírica da doravirina não foi antagonista quando combinada com lamivudina e tenofovir disoproxil.

Lamivudina
A atividade antivírica da lamivudina contra o VIH-1 foi avaliada em várias linhas celulares, incluindo monócitos e células mononucleares do sangue periférico (PBMCs, peripheral blood mononuclear cells), utilizando ensaios padrão de suscetibilidade. Os valores de EC_{50} estavam na faixa de 0,003 a 15 microM (1 microM = 0,23 microgramas por ml). Os valores medianos de EC_{50} da lamivudina foram de 60 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 35 nM (intervalo: 30 a 40 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM), 20 nM (intervalo: 3 a 40 nM), 30 nM (intervalo: 1 a 60 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 30 nM (intervalo: 3 a 70 nM) e 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM) contra os subtipos do VIH-1 A-G e vírus do grupo O (n = 3 exceto n = 2 para o clado B), respetivamente. A ribavirina (50 microM) utilizada no tratamento da infeção crónica pelo VHC diminuiu a atividade anti-VIH-1 da lamivudina em 3,5 vezes nas células MT-4.

Tenofovir disoproxil
A atividade antivírica do tenofovir contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi avaliada em linhas celulares linfoblastóides T, células monocitárias/macrofágicas primárias e linfócitos do sangue periférico. Os valores de EC_{50} para o tenofovir estavam no intervalo de 0,04 a 8,5 microM. O tenofovir exibiu atividade antivírica em cultura de células contra os clados A, B, C, D, E, F, G e O do VIH-1 (valores de EC_{50} variaram de 0,5-2,2 microM).

Resistência

Em cultura celular

Doravirina
As estirpes resistentes à doravirina foram selecionadas em cultura de células a partir de VIH-1 do tipo selvagem de diferentes origens e subtipos, bem como VIH-1 resistente a NNRTI. Substituições observadas de aminoácidos emergentes em TR incluem: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F. As substituições V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L e Y318F conferiram reduções de 3,4 a 70 vezes na suscetibilidade à doravirina. Y318F em associação com V106A, V106M, V108I ou F227C conferiram decréscimos superiores na suscetibilidade à doravirina em comparação com Y318F isoladamente, que conferiu uma redução de 10 vezes na suscetibilidade à doravirina. Não foram selecionadas mutações resistentes a NNRTI frequentes (K103N, Y181C) no estudo *in vitro*. O V106A (produzindo uma alteração de multiplicação de cerca de 19) apareceu como uma substituição inicial no vírus do subtipo B e V106A ou M nos subtipos A e C. Subsequentemente emergiu F227 (L/C/V) ou L234I em adição às substituições de V106 (duplos mutantes produzindo uma alteração de multiplicação > 100).

Lamivudina
Variantes resistentes à lamivudina do VIH-1 foram selecionadas em cultura de células e em indivíduos tratados com lamivudina. A análise genotípica mostrou que a resistência foi devido a uma substituição específica de aminoácidos na TR do VIH-1 no códão 184, alterando a metionina para isoleucina ou valina (M184V/I).

Tenofovir disoproxil
Os isolados de VIH-1 selecionados pelo tenofovir expressaram uma substituição K65R na TR do VIH-1 e mostraram uma redução de 2 a 4 vezes na suscetibilidade ao tenofovir. Além disso, uma substituição K70E na TR do VIH-1 foi selecionada pelo tenofovir e resulta em suscetibilidade reduzida de baixo nível ao abacavir, emtricitabina, lamivudina e tenofovir.

Em ensaios clínicos

Indivíduos adultos sem tratamento prévio
Doravirina
Os estudos de Fase 3, DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD, incluíram doentes não tratados previamente (n = 747) em que as seguintes substituições de NNRTIs faziam parte dos critérios de exclusão: 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.

A seguinte resistência de novo foi observada no subgrupo de análise de resistência (indivíduos com ARN do VIH-1 superior a 400 cópias por ml na falha virológica ou na descontinuação precoce do estudo e com dados de resistência).

Tabela 3: Desenvolvimento de resistência até à Semana 96 na população de falência virológica definida no protocolo + população de descontinuação precoce

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV+r + NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Genótipo de sucesso, n	15	18	32	33
Resistência genotípica a				
DOR ou controlo (DRV ou EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Backbone NRTI	2**	0	6	5
M184I/V apenas	2	0	4	4
K65R apenas	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*NRTI no braço DOR: FTC/TDF (333) ou ABC/3TC (50); NRTI no braço DRV+r: FTC/TDF (335) ou ABC/3TC (48)
**Os participantes receberam FTC/TDF
ABC=abacavir; FTC=emtricitabina; DRV=darunavir; r=ritonavir

Substituições emergentes de resistência associadas à doravirina na TR incluíram um ou mais dos seguintes: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R e Y318Y/F.

Indivíduos adultos com supressão virológica
O estudo DRIVE-SHIFT incluiu doentes com supressão virológica (N = 670) sem história de falência do tratamento (ver secção, Experiência clínica). A ausência documentada de resistência genotípica (anterior ao início do primeiro tratamento) à doravirina, lamivudina e tenofovir era parte dos critérios de inclusão para doentes que mudaram de um tratamento com base num IP ou IIN. As substituições NNRTIs excluídas foram as listadas acima (DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD), com exceção das substituições TR K103N, G190A e Y181C (que foram aceites no DRIVE-SHIFT). A comprovação de resistência genotípica pré-tratamento não foi necessária para doentes que mudaram de um tratamento com base num NNRTI.

No ensaio clínico DRIVE-SHIFT, nenhum indivíduo desenvolveu resistência genotípica ou fenotípica à DOR, 3TC ou TDF durante as primeiras 48 semanas (mudança de tratamento imediata, N=447) ou 24 semanas (mudança de tratamento tardia, N=209) de tratamento com Delstrigo. Um indivíduo desenvolveu mutação TR M184M/I e resistência fenotípica ao 3TC e FTC durante o tratamento com o regime de tratamento de base. Nenhum dos 24 indivíduos (11 no grupo de mudança de tratamento imediata, 13 no grupo de mudança de tratamento tardia) com mutações NNRTI de base (TR K103N, G190A ou Y181C) apresentou falência virológica até à Semana 48 ou até descontinuar o tratamento.

Doentes pediátricos
No ensaio clínico IMPAACT 2014 (Protocolo 027), nenhum indivíduo com supressão virológica de base cumpriu o critério para a análise de resistência. Um indivíduo sem tratamento prévio, que cumpriu o critério de falência virológica definido no protocolo (definido como 2 testes consecutivos com resultado de ARN do HIV-1 no plasma ≥200 cópias/ml na Semana 24 ou após a Semana 24) foi avaliado para o desenvolvimento de resistência; não foi detetada emergência de resistência genotípica ou fenotípica à doravirina, à lamivudina ou ao tenofovir.

Resistência cruzada

Não foi demonstrada resistência cruzada significativa entre variantes do VIH-1 resistentes à doravirina e lamivudina/emtricitabina ou tenofovir ou entre variantes resistentes à lamivudina ou ao tenofovir e doravirina.

Doravirina
A doravirina foi avaliada num número limitado de doentes com resistência aos NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); todos os doentes foram suprimidos a < 40 cópias/ml na Semana 48. Não foi estabelecido um ponto de interrupção para uma redução na suscetibilidade, produzido por várias substituições de NNRTIs, que está associado a uma redução na eficácia clínica.

As estirpes laboratoriais do VIH-1 abrigando as mutações frequentes associadas aos NNRTIs, K103N, Y181C ou K103N/Y181C na TR, exibem uma redução de menos de três vezes na suscetibilidade à doravirina em comparação com o vírus do tipo selvagem, quando avaliadas na presença de 100% de soro humano normal. Em estudos *in vitro*, a doravirina foi capaz de suprimir as seguintes substituições associadas aos NNRTIs; K103N, Y181C e G190A sob concentrações clinicamente relevantes.

Foi avaliado um painel de 96 isolados clínicos diversos contendo mutações associadas a NNRTIs quanto à suscetibilidade à doravirina na presença de 10% de soro fetal bovino. Os isolados clínicos contendo a substituição de Y188L ou as substituições de V106 em combinação com A98G, H221Y, P225H, F227C ou Y318F mostraram uma redução da suscetibilidade à doravirina de mais de 100 vezes. Outras substituições produziram uma alteração de multiplicação de 5-10 (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). A relevância clínica de uma redução de 5-10 vezes da suscetibilidade é desconhecida.

As substituições associadas à resistência à doravirina emergente do tratamento podem conferir resistência cruzada ao efavirenz, à rilpivirina, à nevirapina e à etravirina. Dos 8 participantes que desenvolveram resistência de alto nível à doravirina nos estudos principais, 6 apresentaram resistência fenotípica ao EFV e nevirapina, 3 à rilpivirina, e 3 apresentaram resistência parcial à etravirina com base no ensaio Monogram Phenosense.

Lamivudina
Foi observada resistência cruzada entre os NRTIs. A substituição da resistência à lamivudina M184I/V confere resistência à emtricitabina. Os mutantes do VIH-1 resistentes à lamivudina também apresentaram resistência cruzada à didanosina (ddI). Em alguns doentes tratados com zidovudina mais didanosina, surgiram isolados resistentes a múltiplos inibidores da TR, incluindo a lamivudina.

Tenofovir disoproxil
Foi observada resistência cruzada entre os NRTIs. A substituição K65R na TR do VIH-1 selecionada pelo tenofovir também é selecionada em alguns doentes infetados pelo VIH-1 tratados com abacavir ou didanosina. Os isolados de VIH-1 com a substituição K65R também mostraram uma suscetibilidade reduzida à emtricitabina e à lamivudina. Portanto, a resistência cruzada entre estes NRTIs pode ocorrer em doentes cujo vírus abriga a substituição K65R. A substituição K70E selecionada clinicamente pelo tenofovir disoproxil resulta em suscetibilidade reduzida ao abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina e tenofovir. Os isolados de VIH-1 de doentes (n = 20) cujo VIH-1 expressou uma média de 3 substituições de aminoácidos TR associados a zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) apresentaram uma diminuição de 3,1 vezes a suscetibilidade ao tenofovir. Os participantes cujo vírus expressou uma substituição de TR L74V sem substituições associadas à resistência à zidovudina (n = 8) tiveram resposta reduzida ao tenofovir disoproxil. Estão disponíveis dados limitados para doentes cujo vírus expressa uma substituição de Y115F (n = 3), uma substituição de Q151M (n = 2) ou uma inserção de T69 (n = 4) na TR do VIH-1, todos com resposta reduzida em ensaios clínicos.

<u>Experiência clínica</u>

Participantes adultos sem tratamento prévio
A eficácia de doravirina baseia-se na análise de dados às 96-semanas de dois ensaios de Fase 3, aleatorizados, multicêntricos, em dupla ocultação, com controlo ativo (DRIVE-FORWARD e DRIVE –AHEAD) em indivíduos sem tratamento antirretrovírico prévio, infetados com o VIH-1 (n=1494). Consultar a secção Resistência para substituições de NNRTI que faziam parte dos critérios de exclusão.

No ensaio DRIVE-FORWARD, foram aleatorizados 766 indivíduos e receberam pelo menos uma dose de doravirina 100 mg ou darunavir+ritonavir 800+100 mg uma vez por dia, cada um em associação com emtricitabina/tenofovir disoproxil (FCT/TDF) ou abacavir/lamivudina (ABC/3TC) selecionado pelo investigador. Na *baseline*, a mediana de idade dos indivíduos era de 33 anos (intervalo de 18 a 69 anos), 86% tinham contagem de células T $CD4^+$ superior a 200 células por mm^3, 84% eram do sexo masculino, 27% eram não-caucasianos, 4% tinham coinfeção por vírus da hepatite B e/ou C, 10% tinha historial de SIDA, 20% tinham ARN do VIH-1 superior a 100 000 cópias por ml, 13% receberam ABC/3TC e 87% receberam FTC/TDF; estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

No ensaio DRIVE-AHEAD, foram aleatorizados 728 indivíduos e receberam pelo menos uma dose de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) ou efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) uma vez por dia. Na *baseline*, a mediana de idade dos participantes era de 31 anos (intervalo de 18 a 70 anos), 85% eram do sexo masculino, 52% eram não-caucasianos, 3% tinham coinfecção por hepatite B ou C, 14% tinham historial de SIDA, 21% tinham ARN do VIH-1 > 100 000 cópias por ml e 12% tinham contagem de células T $CD4^+$ < 200 células por mm^3; estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Os resultados da Semana 48 e 96 para DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD encontram-se na Tabela 4. Os regimes com base em doravirina demonstraram eficácia consistente entre os fatores prognósticos demográficos e da situação basal.

Tabela 4: Resposta de eficácia (<40 cópias/ml , abordagem *Snapshot*) nos estudos principais

	DRIVE-FORWARD		**DRIVE-AHEAD**	
	DOR + 2 NRTIs (383)	**DRV+r + 2 NRTIs (383)**	**DOR/3TC/TDF (364)**	**EFV/FTC/TDF (364)**
Semana 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Diferença (95 % IC)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Semana 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Diferença (95 % IC)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Resultado à Semana 48 (< 40 cópias/ml) por fator de base				
Cópias HIV-1 ARN/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 %)
Contagem CD4, células/µl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
Tratamento NRTI de base				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)	NA	
Subtipo vírico				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
não-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Alteração média de CD4 desde a situação basal				
Semana 48	193	186	198	188

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Semana 96	224	207	238	223

*Para a Semana 96, foram excluídos da análise alguns indivíduos com ARN-VIH-1 em falta.

Indivíduos adultos com supressão virológica
A eficácia da mudança de tratamento de um regime de tratamento de base que consiste em dois análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa em associação com um IP potenciado com ritonavir ou cobicistato, ou com elvitegravir potenciado com cobicistato ou com um NNRTI para Delstrigo foi avaliada num ensaio aberto, aleatorizado (DRIVE-SHIFT), em adultos infetados por VIH-1 com supressão virológica. Os indivíduos deviam estar em supressão virológica (ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml) com o regime de tratamento de base há pelo menos 6 meses antes de serem incluídos no ensaio, sem história de falência virológica e com ausência documentada de substituições TR que conferem resistência à doravirina, lamivudina e tenofovir (ver secção Resistência). Os indivíduos foram aleatorizados para alterar o tratamento para Delstrigo no período basal [N = 447, Grupo de Mudança de Tratamento Imediata (*ISG – Immediate Switch Group*)], ou manter o regime de tratamento de base até à Semana 24, e neste ponto alterar para Delstrigo [N = 223, Grupo de Mudança de Tratamento Tardia (*DSG – Delayed Switch Group*)]. No período basal, a mediana de idade dos indivíduos foi 43 anos, 16 % eram mulheres e 24 % eram Não-Caucasianos.

No ensaio DRIVE-SHIFT, uma mudança de tratamento imediata para Delstrigo demonstrou ser não-inferior à Semana 48 quando comparada com a continuação do regime de tratamento de base à Semana 24 conforme avaliado pela proporção de indivíduos com ARN do VIH < 40 cópias/ml. Os resultados do tratamento são apresentados na Tabela 5. Foram observados resultados consistentes na comparação à Semana 24 de tratamento em cada grupo de tratamento.

Tabela 5: Eficácia de resposta (abordagem *snapshot*) no estudo DRIVE-SHIFT

Outcome	**Delstrigo** Uma vez por dia *ISG* Semana 48 N=447	**Regime de Tratamento de Base** *DSG* Semana 24 N=223
ARN do VIH-1 < 40 cópias/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, Diferença (IC 95 %)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Proporção (%) de Indivíduos Com ARN VIH-1 < 40 cópias/ml por Regime de Tratamento de Base Recebido		
IP potenciado com Ritonavir ou Cobicistato	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potenciado com Cobicistato	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Proporção (%) de Indivíduos Com ARN VIH-1 < 40 cópias/ml por Contagem de Células T CD4$^+$ no período basal (células/mm^3)		
< 200 células/mm^3	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 células/mm^3	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ARN do VIH-1 ≥ 40 cópias/ml†	3 %	4 %
Sem Dados Virológicos Dentro do Período em Estudo	8 %	3 %
Descontinuou o estudo devido a AA ou Morte‡	3 %	0
Descontinuou o estudo por Outras Razões§	4 %	3 %
Em estudo mas com dados em falta	0	0

*O IC 95% para a diferença de tratamento foi calculado usando o método de Mantel-Haenszel estratificado.

†Inclui indivíduos que descontinuaram o tratamento do ensaio ou o ensaio antes da Semana 48 para *ISG* ou antes da Semana 24 para *DSG* por falta ou perda de eficácia e indivíduos com ARN do VIH-1 ≥ 40 cópias/ml no período da Semana 48 para *ISG* ou da Semana 24 para *DSG*.

‡Inclui indivíduos que descontinuaram devido a acontecimentos adversos (AA) ou morte caso tenha resultado em falta de dados virológicos no tratamento durante o período específico.

§Outras razões incluem: perda no seguimento, falta de adesão ao tratamento em estudo, decisão do médico, desvio ao protocolo, descontinuação por decisão do indivíduo.

Regime de tratamento de base = IP potenciado com ritonavir ou cobicistato (especificamente atazanavir, darunavir ou lopinavir), ou elvitergavir potenciado com cobicistato, ou NNRTI (especificamente efavirenz, nevirapina ou rilpivirina), cada um administrado com dois NRTIs.

Descontinuação devido a acontecimentos adversos

No DRIVE-AHEAD, foi observada uma proporção menor de participantes que descontinuaram devido a um acontecimento adverso na Semana 48 para o grupo Delstrigo (3,0%), em comparação com o grupo EFV/FTC/TDF (6,6%).

População pediátrica

A eficácia de DOR/3TC/TDF foi avaliada num ensaio clínico aberto, com um braço de doentes pediátricos com idade entre 12 anos e menos de 18 anos, infetados com VIH-1 (IMPAACT 2014 (Protocolo 027)).

Na baseline, a mediana de idade dos indivíduos era 15 anos (intervalo: 12 a 17), 58% eram do sexo feminino, 78% eram Asiáticos e 22% eram Negros, e a mediana de contagem de células T CD4+ era 713 células por mm^3 (intervalo: 84 a 1.397). Após mudança de tratamento para DOR/3TC/TDF, 95% (41/43) dos indivíduos com supressão virológica mantiveram a supressão (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) na Semana 24 e 93% (40/43) mantiveram a supressão (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) na Semana 48.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Delstrigo em um ou mais subgrupos da população pediátrica em tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1). Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração de dose única de um comprimido de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil a participantes saudáveis (N = 24) sob condições de jejum forneceu exposições comparáveis de doravirina, lamivudina e tenofovir à administração de comprimidos de doravirina (100 mg) mais comprimidos de lamivudina (300 mg) mais comprimidos de tenofovir disoproxil (245 mg). A administração de um único comprimido de Delstrigo com uma refeição rica em gorduras a participantes saudáveis resultou num aumento de 26 % na doravirina C_{24}, enquanto a AUC e $C_{máx}$ não foram significativamente afetadas. A $C_{máx}$ da lamivudina diminuiu em 19 % com uma refeição rica em gorduras, enquanto que a AUC não foi significativamente afetada. A $C_{máx}$ de tenofovir diminuiu 12 % e a AUC aumentou 27 % com uma refeição rica em gorduras. Estas diferenças na farmacocinética não são clinicamente relevantes.

Doravirina
A farmacocinética da doravirina foi estudada em participantes saudáveis e em participantes infetados pelo VIH-1. A farmacocinética da doravirina é semelhante em participantes saudáveis e em participantes infetados pelo VIH-1. O estado estacionário foi geralmente alcançado no Dia 2 da posologia diária única, com taxas de acumulação de 1,2 a 1,4 para AUC_{0-24}, $C_{máx}$, e C_{24}. A farmacocinética em estado estacionário de doravirina, após administração de 100 mg uma vez por dia a participantes infetados com VIH-1, com base numa análise farmacocinética da população, é fornecida abaixo.

Parâmetro MG (%CV)	AUC_{0-24} µg•h/ml	$C_{máx}$ µg/ml	C_{24} µg/ml
Doravirina 100 mg uma vez por dia	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
MG: Média geométrica, %CV: Coeficiente geométrico de variação			

Absorção

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas 2 horas após a administração. A doravirina tem uma biodisponibilidade absoluta estimada de, aproximadamente, 64 % para o comprimido de 100 mg.

Distribuição

Com base na administração de uma micro dose intravenosa, o volume de distribuição de doravirina é de 60,5 l. A doravirina possui uma ligação de, aproximadamente, 76 % às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

Com base em dados *in vitro*, a doravirina é metabolizada primariamente pelo CYP3A.

Eliminação

Doravirina
A doravirina tem uma semivida terminal ($t_{1/2}$) de, aproximadamente, 15 horas. A doravirina é eliminada primariamente através do metabolismo oxidativo mediado pelo CYP3A4. A excreção biliar de medicamento inalterado pode contribuir para a eliminação da doravirina, mas não se espera que esta via de eliminação seja significativa. A excreção de medicamento inalterado através da excreção urinária é menor.

Lamivudina
Após administração oral, a lamivudina é rapidamente absorvida e extensivamente distribuída. Após administração oral de dose múltipla de lamivudina 300 mg uma vez por dia durante 7 dias a 60 participantes saudáveis, o estado estacionário de $C_{máx}$ ($C_{máx,ee}$) foi de 2,04 ± 0,54 mcg por ml (média ± DP) e a AUC de 24 horas em estado estacionário ($AUC_{24,ee}$) foi 8,87 ± 1,83 mcg•hora por ml. A ligação à proteína plasmática é baixa. Aproximadamente 71% de uma dose intravenosa de lamivudina é recuperada como medicamento inalterado na urina. O metabolismo da lamivudina é uma via menor de eliminação. Em humanos, o único metabólito conhecido é o metabólito transsulfóxido (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas). Na maioria dos ensaios de dose única em participantes infetados pelo VIH-1, ou participantes saudáveis com amostragem de soro durante 24 horas após a administração, a semivida de eliminação média observada ($t_{½}$) variou entre 5 a 7 horas. Em indivíduos infetados pelo VIH-1, a depuração total foi de 398,5 ± 69,1 ml por min (média ± DP).

Tenofovir disoproxil
Após a administração oral de uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil a participantes infetados com o VIH-1 em jejum, a $C_{máx}$ foi atingida em uma hora. Os valores da $C_{máx}$ e AUC foram de 0,30 ± 0,09 microgramas por ml e 2,29 ± 0,69 µg•h por ml, respetivamente. A biodisponibilidade oral do tenofovir, a partir do tenofovir disoproxil em participantes em jejum é de, aproximadamente, 25%. Menos de 0,7% de tenofovir liga-se às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* no intervalo de 0,01 a 25 microgramas por ml. Aproximadamente 70-80% da dose intravenosa de tenofovir é recuperada como medicamento inalterado na urina no período de 72 horas após a administração. O tenofovir é eliminado por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa, com uma depuração renal em adultos com ClCr superior a 80 ml por minuto de 243,5 ± 33,3 ml por minuto (média ± DP). Após administração oral, a semivida terminal do tenofovir é de, aproximadamente, 12 a 18 horas. Estudos in vitro determinaram que, nem o tenofovir disoproxil, nem o tenofovir são substratos para as enzimas CYP450.

Compromisso renal

Doravirina
A excreção renal de doravirina é menor. Num estudo comparando 8 participantes com compromisso renal grave, com 8 participantes sem compromisso renal, a exposição a uma dose única de doravirina foi 31% superior em participantes com compromisso renal grave. Numa análise farmacocinética populacional, que incluiu participantes com ClCr entre 17 e 317 ml/min, a função renal não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da doravirina. Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A doravirina não foi estudada em doentes com doença renal terminal ou em doentes em diálise (ver secção 4.2).

Lamivudina
Estudos com lamivudina mostram que as concentrações plasmáticas (AUC) são aumentadas em doentes com disfunção renal devido a diminuição da depuração. Com base nos dados da lamivudina, Delstrigo não é recomendado para doentes com ClCr < 50 ml/min.

Tenofovir disoproxil
Os parâmetros farmacocinéticos do tenofovir foram determinados após a administração de uma dose única de tenofovir disoproxil 245 mg a 40 participantes adultos não infetados pelo VIH com vários graus de compromisso renal, definidos de acordo com a ClCr inicial (função renal normal quando a

ClCr > 80 ml/min; ligeira com ClCr = 50-79 ml/min; moderada com ClCr = 30-49 ml/min e grave com ClCr = 10-29 ml/min). Comparativamente a participantes com função renal normal, a exposição média (% CV) ao tenofovir aumentou de 2,185 (12%) ng·h/ml em participantes com ClCr > 80 ml/min para, respetivamente, 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml e 15,985 (45%) ng·h/ml em participantes com compromisso renal ligeiro, moderada e grave.

A farmacocinética do tenofovir em participantes adultos não sujeitos a hemodiálise com ClCr < 10 ml/min e em participantes com doença renal em estadio terminal geridos por formas de diálise peritoneal ou outras não foi estudada.

Compromisso hepático

Doravirina
A doravirina é primariamente metabolizada e eliminada pelo fígado. Não houve diferença clinicamente relevante na farmacocinética da doravirina num estudo comparando 8 participantes com compromisso hepático moderado (classificado como classe B de Child-Pugh principalmente devido ao aumento da encefalopatia e valores de ascite) a 8 participantes sem compromisso hepático. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A doravirina não foi estudada em participantes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

Lamivudina
As propriedades farmacocinéticas da lamivudina foram determinadas em participantes com compromisso hepático moderado a grave. Os parâmetros farmacocinéticos não foram alterados pela diminuição da função hepática. A segurança e eficácia da lamivudina não foram estabelecidas na presença de doença hepática descompensada.

Tenofovir disoproxil
A farmacocinética do tenofovir após uma dose de 245 mg de tenofovir disoproxil foi estudada em participantes não infetados com VIH, com compromisso hepático moderado a grave. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir entre participantes com e sem compromisso hepático.

População pediátrica

As exposições médias à doravirina foram semelhantes em 54 doentes pediátricos com idade entre 12 anos e menos de 18 anos e pesando pelo menos 35 kg, que receberam doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil no IMPAACT 2014 (Protocolo 027), relativamente a adultos após administração de doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil. A exposição à lamivudina e tenofovir em indivíduos pediátricos após a administração de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil foi semelhante à dos adultos após administração de lamivudina e tenofovir disoproxil (Tabela 6).

Tabela 6: Farmacocinética no estado estacionário para doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil após administração de doravirina ou doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil em doentes pediátricos infetados por VIH com idade entre 12 anos e menos de 18 anos e pesando pelo menos 35 kg

Parâmetro*	Doravirina†	Lamivudina‡	Tenofovir‡
AUC_{0-24} (µg•h/ml)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
$C_{máx}$ (µg/ml)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C_{24} (µg/ml)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

*Apresentado como média geométrica (%CV: coeficiente de variação geométrico) †Da análise PK populacional (n=54) ‡Da análise PK intensiva (n=10) Abreviaturas: AUC=área sob a curva de concentração no tempo; C_{max}=concentração máxima; C_{24}=concentração às 24 horas

Idosos

Embora tenha sido incluído um número limitado de participantes com idade igual ou superior a 65 anos (n = 36), não foram identificadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da doravirina em participantes com pelo menos 65 anos de idade, em comparação com participantes com menos de 65 anos idade num ensaio de Fase 1 ou numa análise farmacocinética populacional. A farmacocinética da lamivudina e do tenofovir não foi estudada em participantes com mais de 65 anos. Nenhum ajuste de dose é necessário.

Sexo

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes entre homens e mulheres para doravirina, lamivudina e tenofovir.

Raça

Doravirina
Não foram identificadas diferenças raciais clinicamente relevantes na farmacocinética da doravirina com base numa análise farmacocinética populacional da doravirina, em participantes saudáveis e infetados pelo VIH-1.

Lamivudina
Não existem diferenças raciais significativas ou clinicamente relevantes na farmacocinética da lamivudina.

Tenofovir disoproxil
Havia números insuficientes de grupos raciais e étnicos, que não caucasianos, para determinar adequadamente as potenciais diferenças farmacocinéticas entre estas populações após a administração de tenofovir disoproxil.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade reprodutiva

Doravirina
Foram realizados estudos de reprodução com doravirina administrada por via oral em ratos e coelhos, com exposições aproximadamente 9 vezes (ratos) e 8 vezes (coelhos) superiores à exposição em humanos na dose humana recomendada (DHR), sem efeitos no desenvolvimento embrio-fetal (ratos e coelhos) ou pré/pós-natal (ratos). Estudos em ratos e coelhos fêmea prenhas mostraram que a doravirina é transferida para o feto através da placenta, com concentrações plasmáticas fetais de até 40% (coelhos) e 52% (ratos) do que as concentrações maternas observadas no Dia 20 da gestação.

A doravirina foi excretada no leite de ratos lactantes após administração oral, com concentrações no leite aproximadamente 1,5 vezes superiores às concentrações plasmáticas maternas.

Lamivudina
A lamivudina não foi teratogénica em estudos em animais, mas houve indicações de um aumento nas mortes embrionárias precoces em coelhos com exposições sistémicas relativamente baixas, comparáveis às alcançadas em humanos. Um efeito similar não foi observado em ratos, mesmo com exposição sistémica muito alta.

Tenofovir disoproxil
Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não mostraram efeitos no acasalamento, fertilidade, gravidez ou parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil reduziu o índice de viabilidade e o peso dos filhotes num estudo de toxicidade peri-pós-natal em doses maternalmente tóxicas.

Carcinogénese

Doravirina
Estudos de carcinogenicidade oral a longo prazo de doravirina em ratinhos e ratos não mostraram evidência de potencial carcinogénico em exposições estimadas até 6 vezes (ratinhos) e 7 vezes (ratos) superiores às exposições humanas na DHR.

Lamivudina
Estudos de carcinogenicidade a longo prazo com lamivudina em ratinhos e ratos não mostraram evidência de potencial carcinogénico em exposições até 12 vezes (ratinhos) e 57 vezes (ratos) superiores às exposições humanas à DHR.

Tenofovir disoproxil
Estudos de carcinogenicidade oral em ratos e ratinhos apenas revelaram uma baixa incidência de tumores duodenais numa dose extremamente alta em ratinhos. É improvável que estes tumores sejam relevantes para os seres humanos.

Mutagénese

Doravirina
A doravirina não foi genotóxica numa série de ensaios *in vitro* ou *in vivo*

Lamivudina
A lamivudina foi mutagénica num ensaio de linfoma de rato L5178Y e clastogénica num ensaio citogenético usando linfócitos humanos cultivados. A lamivudina não foi mutagénica num ensaio de mutagenicidade microbiana, num ensaio de transformação celular *in vitro*, num teste de micronúcleo de rato, num ensaio citogenético de medula óssea de rato, e num ensaio de síntese de ADN não programada em fígado de ratos.

Tenofovir disoproxil
O tenofovir disoproxil foi mutagénico no ensaio de linfoma de rato *in vitro* e negativo num teste de mutagenicidade bacteriana *in vitro* (teste de Ames). Num ensaio de micronúcleos de rato *in vivo*, o tenofovir disoproxil foi negativo quando administrado a ratinhos macho.

Compromisso da fertilidade

Doravirina
Não houve efeitos na fertilidade, desempenho de acasalamento ou desenvolvimento embrionário precoce quando a doravirina foi administrada a ratos até 7 vezes a exposição em humanos na DHR.

Lamivudina
A lamivudina não afetou a fertilidade masculina ou feminina em ratos.

Tenofovir disoproxil
Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não mostraram efeitos no acasalamento, fertilidade, gravidez ou parâmetros fetais.

Toxicidade de dose repetida

Doravirina

A administração de doravirina em estudos de toxicidade animal não foi associada a toxicidade.

Lamivudina
A administração de lamivudina em estudos de toxicidade animal em altas doses não foi associada a nenhuma toxicidade em órgãos principais. Nos níveis mais altos posológicos, foram observados efeitos menores nos indicadores de função hepática e renal, juntamente com reduções ocasionais no peso do fígado. Os efeitos clinicamente relevantes observados foram uma redução na contagem de glóbulos vermelhos e neutropenia.

Tenofovir disoproxil
Os resultados dos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, cães e macacos com níveis de exposição superiores ou iguais aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para a utilização clínica incluíram alterações renais e ósseas e uma diminuição da concentração sérica de fosfato. A toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalacia (macacos) e redução da densidade mineral óssea (DMO) (ratos e cães). A toxicidade óssea em ratos adultos jovens e cães ocorreu em exposições ≥ 5 vezes a exposição em doentes pediátricos ou adultos; ocorreu toxicidade óssea em macacos jovens infetados com exposições muito elevadas após a administração subcutânea (≥ 40 vezes a exposição em doentes). Os resultados nos estudos com ratos e macacos indicaram que houve uma diminuição relacionada com a substância na absorção intestinal de fosfato com potencial redução secundária na DMO.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Croscarmelose sódica (E468)
Acetato succinato de hipromelose
Estearato de magnésio (E470b)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento de película

Cera de carnaúba (E903)
Hipromelose (E464)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Lactose mono-hidratada
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. Não remova o exsicante. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém um frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças com exsicante de sílica gel.

Estão disponíveis os seguintes tamanhos de embalagem:
- 1 frasco com 30 comprimidos revestidos por película
- 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 novembro 2018
Data da última renovação: 23 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu/

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg comprimidos revestidos por película
doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de doravirina; 300 mg de lamivudina e 245 mg de tenofovir disoproxil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral. Engolir inteiro.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1333/001
EU/1/18/1333/002 90 (3 x 30) comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Delstrigo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

Delstrigo 100 mg / 300 mg / 245 mg comprimidos revestidos por película
doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina e 245 mg de tenofovir disoproxil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto da embalagem para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Engolir inteiro.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1333/001
EU/1/18/1333/002 90 (3 x 30) comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg comprimidos revestidos por película
doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Delstrigo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Delstrigo
3. Como tomar Delstrigo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Delstrigo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Delstrigo e para que é utilizado

O que é Delstrigo
Delstrigo é utilizado para tratar a infeção por VIH ("vírus da imunodeficiência humana"). Pertence a um grupo de medicamentos chamados "medicamentos antirretrovíricos".

Delstrigo contém as substâncias ativas:
- Doravirina - um inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI)
- Lamivudina - um análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NRTI)
- Tenofovir disoproxil - um análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NRTI)

Para que é utilizado Delstrigo
Delstrigo é usado para tratar a infeção por VIH em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e que pesem pelo menos 35 kg. O VIH é o vírus que causa a SIDA ("síndrome da imunodeficiência adquirida"). Não deve tomar Delstrigo se o seu médico lhe disse que o vírus causador da sua infeção é resistente a qualquer um dos medicamentos de Delstrigo.

Como funciona Delstrigo
Delstrigo funciona impedindo o VIH de produzir mais vírus no seu corpo. Isto ajudará ao:
- reduzir a quantidade de VIH no seu sangue (isto é chamado a sua "carga vírica")
- aumentar o número de glóbulos brancos chamados "$CD4^+$ T". Este aumento pode tornar o seu sistema imunitário mais forte. Isto pode reduzir o risco de morte prematura ou de ter infeções porque o seu sistema imunitário está fraco.

2. O que precisa de saber antes de tomar Delstrigo

Não tome Delstrigo
- se tem alergia à doravirina, lamivudina ou tenofovir disoproxil ou a qualquer outro componente deste medicamento indicado na secção 6.
- se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
  - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para convulsões)

- rifampicina, rifapentina (medicamentos para a tuberculose)
- Hipericão (*Hypericum perforatum*, uma planta medicinal usada para a depressão e ansiedade) ou produtos que o contêm
- mitotano (um medicamento para tratar o cancro)
- enzalutamida (um medicamento para tratar o cancro da próstata)
- lumacaftor (um medicamento para tratar a fibrose cística)

Não tome Delstrigo se algum dos casos anteriores se aplicar a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Delstrigo. Consulte também a lista na secção "Outros medicamentos e Delstrigo".

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Delstrigo.

Reações graves da pele
Foram notificadas reações graves da pele, incluindo síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, em associação ao tratamento com Delstrigo. Pare de tomar Delstrigo e procure imediatamente cuidados médicos se sentir algum dos sintomas relacionados com estas reações da pele graves descritas na secção 4.

Agravamento da infeção por hepatite B
Se tiver infeções pelos vírus VIH e da hepatite B, a hepatite B pode se agravar se parar de tomar Delstrigo. Pode precisar de análises ao sangue durante vários meses depois de interromper o tratamento. Fale com o seu médico sobre a sua terapêutica para a hepatite B.

Problemas renais novos ou agravados, incluindo compromisso renal
Isto pode acontecer em algumas pessoas que tomam Delstrigo. O seu médico irá fazer análises ao sangue para verificar a sua função renal antes e durante o tratamento com Delstrigo.

Problemas ósseos
Isto pode acontecer em algumas pessoas que tomam Delstrigo. Os problemas ósseos incluem dor óssea e amolecimento ou desgaste ósseos (o que pode levar a fraturas). Também podem ocorrer dor articular ou muscular ou fraqueza muscular. O seu médico pode precisar de fazer exames adicionais para avaliar a situação dos seus ossos.

Síndrome de reativação imunológica
Isto pode acontecer quando começar a tomar qualquer medicamento contra o VIH, incluindo Delstrigo. O seu sistema imunitário pode ficar mais forte e começar a combater infeções que estão escondidas no seu corpo há muito tempo. Informe imediatamente o seu médico, se começar a ter novos sintomas depois de iniciar o seu medicamento para o VIH.

As doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção por VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Crianças e adolescentes
Não dê este medicamento a crianças com menos de 12 anos de idade ou peso inferior a 35 kg. O uso de Delstrigo em crianças com menos de 12 anos de idade ou peso inferior a 35 kg ainda não foi estudado.

Outros medicamentos e Delstrigo
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto acontece porque outros medicamentos podem afetar a forma como Delstrigo funciona e Delstrigo pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam.

Existem alguns medicamentos que não pode tomar com Delstrigo. Veja a lista na secção "Não tome Delstrigo".

Informe o seu médico antes de tomar os seguintes medicamentos com Delstrigo, uma vez que o seu médico pode necessitar de alterar a dose dos seus medicamentos:
- bosentano (um medicamento para tratar doenças pulmonares)
- dabrafenib (um medicamento para tratar o cancro da pele)
- lesinurad (um medicamento para tratar a gota)
- modafinil (um medicamento para tratar a sonolência excessiva)
- nafcilina (um medicamento para tratar algumas infeções bacterianas)
- rifabutina (um medicamento para tratar algumas infeções bacterianas, como a tuberculose)
- telotristate de etilo (um medicamento para tratar a diarreia em pessoas com síndrome carcinoide)
- tioridazina (um medicamento para tratar doenças psiquiátricas, como a esquizofrenia)

Se o seu médico decidir que deve tomar estes medicamentos com Delstrigo, o seu médico irá prescrever um comprimido de 100 mg de doravirina para ser tomado diariamente, aproximadamente 12 horas após a sua dose de Delstrigo.

O seu médico poderá verificar os seus níveis sanguíneos ou monitorizar os efeitos indesejáveis se tomar os seguintes medicamentos com Delstrigo:
- ledipasvir/sofosbuvir (medicamentos utilizados no tratamento da infeção por hepatite C)
- sirolímus (um medicamento usado para controlar a resposta imunitária do seu corpo após um transplante)
- sofosbuvir/velpatasvir (medicamentos utilizados no tratamento da infeção por hepatite C)
- tacrolímus (um medicamento usado para controlar a resposta imunitária do seu corpo após um transplante)
- medicamentos (normalmente líquidos) que contém sorbitol e outros açúcares alcoólicos (tais como xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), quando tomados regulamente.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico sobre os riscos e benefícios de tomar Delstrigo. É preferível evitar a utilização de Delstrigo durante a gravidez. Isto porque não foi estudado durante a gravidez e desconhece-se se Delstrigo irá prejudicar o seu bebé enquanto estiver grávida.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Tenha cuidado ao conduzir, andar de bicicleta ou operar máquinas se sentir cansaço, tonturas ou sonolência após tomar este medicamento.

Delstrigo contém lactose
Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância à lactose, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Delstrigo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. Delstrigo é um regime completo tomado como um comprimido único para o tratamento da infeção por VIH.

Quanto tomar
A dose recomendada é de 1 comprimido uma vez por dia. Se tomar certos medicamentos, o seu médico poderá ter de alterar a quantidade de doravirina que toma. Consulte a secção "Outros medicamentos e Delstrigo" para obter uma lista de medicamentos.

Ao tomar este medicamento
- Engula o comprimido inteiro (não esmague ou mastigue).
- Este medicamento pode ser tomado com alimentos ou entre as refeições.

Se tomar mais Delstrigo do que deveria
Não tome mais do que a dose recomendada. Se tomar mais acidentalmente, contacte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Delstrigo
- É importante que não se esqueça ou salte doses de Delstrigo.
- Se se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Mas se a sua próxima dose for dentro de 12 horas, não tome a dose de que se esqueceu e tome a próxima no horário habitual. Em seguida, continue o seu tratamento como antes.
- Não tome uma dose a dobrar de Delstrigo para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Delstrigo
Não fique sem Delstrigo. Renove a sua receita ou fale com o seu médico antes do seu Delstrigo acabar.

Se parar de tomar Delstrigo, o seu médico terá de verificar a sua saúde com frequência e realizar análises ao sangue regularmente durante vários meses para verificar a sua infeção por VIH. Se tiver infeção por VIH e por hepatite B, é especialmente importante não interromper o seu tratamento com Delstrigo sem falar com o seu médico primeiro. Alguns doentes tiveram análises ao sangue ou sintomas que indicaram que a sua hepatite se agravou após a interrupção da lamivudina ou do tenofovir disoproxil (duas das três substâncias ativas do Delstrigo). Se Delstrigo for interrompido, o seu médico poderá recomendar que retome o tratamento da hepatite B. Pode precisar de exames ao sangue para verificar como o seu fígado está a funcionar durante 4 meses após a interrupção do tratamento. Em alguns doentes com doença hepática avançada ou cirrose, não é recomendada a interrupção do tratamento, uma vez que tal pode levar ao agravamento da hepatite, o que pode colocar a vida em risco.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Pare de tomar Delstrigo e procure imediatamente cuidados médicos se notar algum dos sintomas seguintes: manchas avermelhadas não elevadas, em forma de alvo ou círculos no tronco, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções graves da pele podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe

(síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica). A frequência destas reações não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Outros efeitos indesejáveis que podem ocorrer

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas:
- sonhos anormais, dificuldade em dormir (insónia)
- dor de cabeça, tonturas, sonolência
- tosse, sintomas nasais
- sentir-se enjoado (náuseas), diarreia, dor de estômago, vómitos, gases (flatulência)
- queda de cabelo, erupção na pele
- sintomas musculares (dor e rigidez)
- sentir-se cansado, febre

As análises ao sangue também podem mostrar:
- aumento dos níveis das enzimas do fígado (ALT)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas:
- pesadelos, depressão, ansiedade, irritabilidade, sentir-se confuso, pensamentos suicidas
- dificuldade de concentração, problemas de memória, formigueiro das mãos e pés, rigidez muscular, má qualidade do sono
- pressão sanguínea elevada
- prisão de ventre, desconforto no estômago, estômago inchado ou enfartado (distensão abdominal), indigestão, fezes moles, espasmos no estômago, defecação frequente, inflamação do pâncreas (pancreatite) (causando dor de estômago, vómitos)
- comichão
- dores nas articulações, perda de tecido muscular, fraqueza muscular
- sensação geral de fraqueza, sensação de mal-estar geral

As análises ao sangue também podem mostrar:
- diminuição do número de células brancas no seu sangue (neutropenia)
- diminuição do número de células vermelhas no seu sangue (anemia)
- diminuição do número de plaquetas no seu sangue (pode sangrar mais facilmente)
- diminuição dos níveis de fosfato
- diminuição dos níveis de potássio no seu sangue
- aumento dos níveis de creatinina no seu sangue
- aumento dos níveis das enzimas do fígado (AST)
- aumento dos níveis de lipase
- aumento dos níveis de amílase
- diminuição dos níveis de hemoglobina

A dor muscular, fraqueza muscular e diminuição de potássio ou fosfato no sangue podem ocorrer devido a lesões nas células tubulares do rim.

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas:
- agressividade, alucinações, dificuldade de adaptação a mudanças, alteração do humor, sonambulismo
- dificuldade em respirar, amígdalas aumentadas
- sensação de defecação incompleta
- aumento do fígado ou fígado gordo, pele ou olhos amarelos, dor de barriga (abdómen) causada por inflamação do fígado
- inflamação da pele devido a alergia, vermelhidão nas bochechas, nariz, queixo ou testa, inchaços ou borbulhas na face inchaço da cara, lábios, língua ou garganta
- fraqueza muscular, enfraquecimento dos ossos (com dor óssea e, por vezes, resultando em fraturas)

- lesão renal, pedras nos rins, falência do rim, lesão das células tubulares do rim, lesão do rim eliminando muita urina e sentindo sede
- dor ou desconforto no peito, sensação de frio, dor, sede

As análises ao sangue também podem mostrar:
- diminuição dos níveis de magnésio
- acidose lática (excesso de ácido lático no sangue)
- aumento dos níveis de creatinafosfoquinase

Muito raros: podem afetar até 1 em 10 000 pessoas:

As análises ao sangue também podem mostrar:
- falha da medula óssea em produzir novos glóbulos vermelhos (aplasia dos glóbulos vermelhos puros)

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Delstrigo

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco após EXP.
- O frasco contém exsicante que protege os comprimidos da humidade. Pode haver mais de um no frasco. Mantenha o exsicante dentro do frasco e não deite fora até tomar todo o medicamento.
- Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Delstrigo
- As substâncias ativas são 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina e 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato)
- Os outros componentes são croscarmelose sódica E468; acetato succinato de hipromelose; estearato de magnésio E470b; celulose microcristalina E460; sílica coloidal anidra E551; fumarato sódico de estearilo. Os comprimidos são revestidos por película com um material de revestimento contendo os seguintes componentes: cera carnaúba E903, hipromelose E464; óxido de ferro amarelo E172; lactose mono-hidratada; dióxido de titânio E171; e triacetina E1518.

Qual o aspeto de Delstrigo e conteúdo da embalagem
Delstrigo está disponível como um comprimido revestido por película amarelo, oval e com a gravação do logotipo da empresa e 776 num lado e liso do outro lado.

Estão disponíveis os seguintes tamanhos de embalagem:
- 1 frasco com 30 comprimidos revestidos por película
- 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:
Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Merck Sharp & Dohme Limited Ireland (Human Health)
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {**MM/AAAA**}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/.