

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pifeltro 100 mg filmdrasjerte tablett.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg doravirin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 222 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit oval tablett med dimensjonene 19,00 mm x 9,50 mm, preget med firmalogo og 700 på den ene siden, og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pifeltro er indisert, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, til å behandle voksne infisert med hiv-1 uten tidligere påvist eller nåværende resistens mot klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av en lege med erfaring innen behandling av hivinfeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen er én 100 mg tablett tatt peroralt én gang daglig med eller uten mat.

Dosejustering

Dersom Pifeltro administreres samtidig med rifabutin, skal én 100 mg tablett Pifeltro tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av doravirin med andre moderate CYP3A-induktorer er ikke evaluert, men en reduksjon av doravirinkonsentrasjonen forventes. Dersom samtidig administrering med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) ikke kan unngås, skal én 100 mg tablett Pifeltro tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).

Glemt dose

Dersom en pasient glemmer en dose Pifeltro innen 12 timer fra tidspunktet det vanligvis tas, bør pasienten ta den så snart som mulig og fortsette normal dosering. Dersom en pasient glemmer en dose

med mer enn 12 timer, bør pasienten ikke ta den glemte dosen, og i stedet ta neste dose til normal tid. Pasienten skal ikke ta 2 doser samtidig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av doravirin er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av doravirin er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresvikt eller hos dialysepasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av doravirin er nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det er ikke kjent om eksponeringen for doravirin vil øke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør derfor utvises når doravirin administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av doravirin hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Pifeltro må tas peroralt én gang daglig, med eller uten mat, og svelges hel (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med legemidler som er sterke induktorer av cytokrom P450 CYP3A-enzymet er kontraindisert, siden det forventes at plasmakonsentrasjonen av doravirin blir betydelig redusert, noe som kan redusere effekten av Pifeltro (se pkt. 4.4 og 4.5). Disse legemidlene inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av hiv-1-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

NNRTI-substitusjoner og bruk av doravirin

Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med tidligere virologisk svikt ved andre antiretrovirale behandlinger. NNRTI-assosierte mutasjoner oppdaget ved screening var del av eksklusjonskriteriene i fase 2b/3-studiene. Det har ikke blitt fastslått et breakpoint for reduksjon i følsomhet forårsaket av ulike NNRTI-substitusjoner som er forbundet med en reduksjon av klinisk effekt (se pkt. 5.1). Det foreligger ikke tilstrekkelig klinisk evidens for å støtte bruken av doravirin hos pasienter infisert med hiv-1 med tegn på resistens mot NNRTI-klassen.

Bruk med CYP3A-induktorer

Forsiktighet bør utvises når doravirin forskrives sammen med legemidler som kan redusere eksponeringen for doravirin (se pkt. 4.3 og 4.5).

Immunt reaktiveringssyndrom

Immunt reaktiveringssyndrom er rapportert hos pasienter behandlet med antiretroviral kombinasjonsbehandling. Under den innledende fasen av antiretroviral kombinasjonsbehandling kan pasienter med immunsystem som responderer, utvikle en inflammatorisk respons mot indolente eller gjenværende opportunistiske infeksjoner (slik som *Mycobacterium avium*-infeksjon, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni [PCP] eller tuberkulose), som kan nødvendiggjøre ytterligere evaluering og behandling.

Autoimmune sykdommer (som Graves' sykdom, autoimmun hepatitt, poliomyositt og Guillain-Barrés syndrom) har også vært rapportert i forbindelse med immunreaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Laktose

Tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på doravirin

Doravirin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A, og legemidler som induserer eller hemmer CYP3A forventes å påvirke clearance av doravirin (se pkt. 5.2). Doravirin skal ikke administreres samtidig med legemidler som er sterke induktorer av CYP3A-enzymet, siden det forventes at plasmakonsentrasjonen av doravirin blir betydelig redusert, noe som kan redusere effekten av doravirin (se pkt. 4.3 og 5.2).

Samtidig administrering med den moderate CYP3A-induktoren rifabutin reduserte konsentrasjonen av doravirin (se tabell 1). Når doravirin administreres samtidig med rifabutin, skal dosen med doravirin økes til 100 mg to ganger daglig (dosene bør tas med omtrent 12 timers mellomrom) (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av doravirin med andre moderate CYP3A-induktorer er ikke evaluert, men det forventes nedsatt konsentrasjon av doravirin. Dersom samtidig administrering med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) ikke kan unngås, bør dosen med doravirin økes til 100 mg to ganger daglig (dosene bør tas med omtrent 12 timers mellomrom) (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av doravirin og legemidler som er hemmere av CYP3A kan føre til økt plasmakonsentrasjon av doravirin. Ingen dosejustering er imidlertid nødvendig når doravirin administreres samtidig med CYP3A-hemmere.

Effekt av doravirin på andre legemidler

Ved dosering på 100 mg doravirin én gang daglig, er det ikke sannsynlig at doravirin har en klinisk relevant effekt på plasmakonsentrasjonen av legemidler som er avhengig av transportproteiner for absorpsjon og/eller eliminasjon, eller som metaboliseres av CYP-enzymet.

Samtidig administrering av doravirin og det sensitive CYP3A-substratet midazolam resulterte imidlertid i 18 % reduksjon i eksponering for midazolam, noe som antyder at doravirin kan være en svak CYP3A-induktor. Forsiktighet må derfor utvises når doravirin gis samtidig med legemidler som er sensitive CYP3A-substrater som også har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. takrolimus og sirolimus).

Interaksjonstabell

Tabell 1 viser etablerte og andre potensielle legemiddelinteraksjoner med doravirin, men er ikke fullstendig (økning er angitt som ↑, reduksjon som ↓ og ingen endring som ↔).

Tabell 1: Interaksjoner mellom doravirin og andre legemidler

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Syrereduserende midler		
antacidum (aluminium- og magnesiumhydroksid mikstur) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Ingen dosejustering nødvendig.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Ingen dosejustering nødvendig.
omeprazol	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
Angiotensinkonverterende enzymhemmere		
lisinopril	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ lisinopril	Ingen dosejustering nødvendig.
Antiandrogener		
enzalutamid	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert
Antibiotika		
nafcillin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).
Antiepileptika		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenytoin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelevelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Antidiabetika		
metformin (1000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Ingen dosejustering nødvendig.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Ingen dosejustering nødvendig.
Antidiarroika		
telotristatetyl	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).
Giktmidler og urinsyreutskillende midler		
lesinurad	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom)..
Antimykobakterielle midler		
Enkeltdose rifampicin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Samtidig administrering er kontraindisert
Flere doser rifampicin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induksjon av CYP3A)	
rifapentin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induksjon av CYP3A)	Dersom doravirin administreres samtidig med rifabutin, skal doravirindosen økes til 100 mg to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom)
Antineoplastiske midler		
mitotan	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Antipsykotika		
tioridazin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).
Azol-antimykotika		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A4)	Ingen dosejustering nødvendig.
Kalsiumkanalblokkere		
diltiazem verapamil	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hemming)	Ingen dosejustering nødvendig.
Behandling av cystisk fibrose		
lumakافتor	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert
Endotelinreseptorantagonister		
bosentan	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med cirka 12 timers mellomrom)..
Hepatitt C-antiviralia		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Hemming av CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	<p>↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p>	Ingen dosejustering nødvendig.
sofosbuvir/velpatasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
sofosbuvir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
daklatasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir og dasabuvir+/- ritonavir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A pga. ritonavir)	Ingen dosejustering nødvendig.
dasabuvir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig
glekaprevir, pibrentasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført Forventet: ↑ doravirin (hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig
ribavirin	Ingen interaksjonsstudier er utført Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig
Naturlegemidler		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Antiretrovirale hivmidler		
Fusjons- og inngangshemmere		
enfuvirtid	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ enfuvirtid	Ingen dosejustering nødvendig.
maraviroc	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ maraviroc	Ingen dosejustering nødvendig.
Proteasehemmere (PI-er)		
ritonavir [†] -boostrede PI-er (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A) ↔ boostrede PI-er	Ingen dosejustering nødvendig.
kobicistat-boostrede PI-er (darunavir, atazanavir)	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A) ↔ boostrede PI-er	Ingen dosejustering nødvendig.
Integrasehemmere		
dolutegravir (50 mg QD, doravirin 200 mg QD)	↔ doravirin AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{max} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (Hemming av BCRP)	Ingen dosejustering nødvendig.
raltegravir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Ingen dosejustering nødvendig.
ritonavir [†] -boostret elvitegravir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hemming) ↔ elvitegravir	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
kobicistat-boostret elvitegravir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hemming) ↔ elvitegravir	Ingen dosejustering nødvendig.
Nukleosid revers transkriptasehemmere		
tenofoviridisoprosil (245 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Ingen dosejustering nødvendig.
lamivudin + tenofoviridisoprosil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofoviridisoprosil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Ingen dosejustering nødvendig.
abakavir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ abakavir	Ingen dosejustering nødvendig.
emtricitabin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ emtricitabin	Ingen dosejustering nødvendig.
tenofovirafenamid	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ tenofovirafenamid	Ingen dosejustering nødvendig.
Immunsuppressiva		
takrolimus sirolimus	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (induksjon av CYP3A)	Overvåk blodkonsentrasjonene av takrolimus og sirolimus ettersom det kan være behov for dosejustering av disse.
Kinasehemmere		
dabrafenib	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom)..

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Opioidanalgetika		
metadon 20-200 mg QD individuell dose doravirin 100 mg QD	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Ingen dosejustering nødvendig.
buprenorfin nalokson	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Ingen dosejustering nødvendig.
Orale antikonseptiva		
0,03 mg etinyløstradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinyløstradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Ingen dosejustering nødvendig.
norgestimat/etinyløstradiol	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ norgestimat/etinyløstradiol	Ingen dosejustering nødvendig.
Farmakokinetiske forsterkere		
ritonavir (100 mg BID, doravirin 50 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
kobicistat	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
Psykostimulantia		
modafinil	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Ingen dosejustering nødvendig.
Statiner		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Ingen dosejustering nødvendig.
rosuvastatin simvastatin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ingen dosejustering nødvendig.
↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring KI = konfidensintervall, SD = enkeltdose, QD = én gang daglig, BID = to ganger daglig *AUC _{0-∞} for enkeltdose, AUC ₀₋₂₄ for én gang daglig. †Interaksjonen ble kun evaluert for ritonavir.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av doravirin hos gravide kvinner.

Antiretroviralt graviditetsregister

For å overvåke utfall for mor og foster hos pasienter eksponert for antiretrovirale legemidler under graviditeten, er det etablert et antiretroviralt graviditetsregister. Leger oppfordres til å registrere pasienter i dette registeret.

Dyrestudier med doravirin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av doravirin under graviditet.

Amming

Det er ukjent om doravirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av doravirin i melk (se pkt. 5.3).

På grunn av muligheten for overføring av hiv-1 og muligheten for alvorlige bivirkninger hos diende spedbarn, skal mødre instrueres i å ikke amme dersom de får Pifeltro.

Fertilitet

Ingen humane data vedrørende effekten av doravirin på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av doravirin på fertilitet ved eksponeringsnivåer høyere enn eksponeringen hos mennesker ved anbefalt klinisk dose (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pifeltro kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at fatigue, svimmelhet og somnolens er rapportert under behandling med doravirin (se pkt. 4.8). Dette bør vurderes ved bedømming av en pasients evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene som ble ansett å ha mulig sammenheng med doravirin var kvalme (4 %) og hodepine (3 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger med mistenkt (i det minste mulig) forbindelse til behandlingen er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens. Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Tabell 2: Tabell med bivirkninger forbundet med doravirin brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne	pustuløst utslett
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	hypofosfatemi
Sjeldne	hypomagnesemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	unormale drømmer, insomni ¹
Mindre vanlige	mareritt, depresjon ² , angst ³ , irritabilitet, forvirringstilstand, selvmordstanker
Sjeldne	agresjon, hallusinasjoner, tilpasningsforstyrrelser, humørforandring, somnambulisme
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	hodepine, svimmelhet, somnolens
Mindre vanlige	oppmerksomhetsforstyrrelse, hukommelsessvikt, parestesi, hypertoni, dårlig søvnkvalitet
Karsykdommer	
Mindre vanlige	hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Sjeldne	dyspné, hypertrofiske tonsiller
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	kvalme, diaré, flatulens, abdominalsmerter ⁴ , oppkast
Mindre vanlige	obstipasjon, abdominalt ubehag ⁵ , abdominal distensjon, dyspepsi, myk avføring ⁶ , gastrointestinal motilitetsforstyrrelse ⁷
Sjeldne	rektale tenesmer
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	utslett ⁸
Mindre vanlige	pruritus
Sjeldne	allergisk dermatitt, rosacea
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	myalgi, artralgi
Sjeldne	muskel- og skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Sjeldne	akutt nyreskade, nyresykdom, urinstein, nefrolitiasis
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	fatigue

Frekvens	Bivirkninger
Mindre vanlige	asteni, malaise
Sjeldne	brystsmerter, frysninger, smerter, tørste
Undersøkelser:	
Vanlige	økt alaninaminotransferase ⁹
Mindre vanlige	økt lipase, økt aspartataminotransferase, økt amylase, nedsatt hemoglobin
Sjeldne	økt kreatinfosfokinase i blodet
¹ insomni inkluderer: insomni, innsovningsvansker, og søvnforstyrrelse ² depresjon inkluderer: depresjon, nedstemthet, alvorlig depresjon og persistent depresjonstilstand ³ angst inkluderer: angst og generell angstlidelse ⁴ abdominalmerter inkluderer: abdominalmerter og øvre abdominalmerter ⁵ abdominalt ubehag inkluderer: abdominalt ubehag og epigastrisk ubehag ⁶ myk avføring inkluderer: myk avføring og unormal avføring ⁷ gastrointestinal motilitetsforstyrrelse inkluderer: gastrointestinal motilitetsforstyrrelse og hyppige avføringer ⁸ utslett inkluderer: utslett, makulært utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett og urtikaria ⁹ økt alaninaminotransferase inkluderer: økt alaninaminotransferase og hepatocellulær skade	

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hivinfiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves' sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen informasjon vedrørende potensielle akutte symptomer og tegn på overdosering med doravirin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ATC-kode: J05AG06

Virkningsmekanisme

Doravirin (DOR) er en pyridinon ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer av hiv-1, og hemmer hiv-1-replikering ved ikke-kompetitiv hemming av hiv-1 revers transkriptase (RT). Doravirin hemmer ikke de humane cellulære DNA-polymerasene α , β , og mitokondriell DNA-polymerase γ .

Antiviral aktivitet i cellekultur

Doravirin utviste en EC₅₀-verdi på 12,0±4,4 nM mot villtype laboriestammer av hiv-1 ved testing i nærvær av 100 % normalt humant serum ved bruk av MT4-GFP-reporterceller. Doravirin utviste antiviral aktivitet mot et bredt utvalg med primære hiv-1-isolater (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) med EC₅₀-verdier som varierte fra 1,2 nM til 10,0 nM.

Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre antivirale hivlegemidler

Den antivirale aktiviteten til doravirin var ikke antagonistisk i kombinasjon med NNRTIene delavirdin, efavirenz (EFV), etravirin, nevirapin eller rilpivirin, nukleosid revers transkriptasehemmerene (NRTIene) abakavir (ABC), didanosin, emtricitabin (FTC), lamivudin (3TC), stavudin, tenofoviridisoproksil (TDF) eller zidovudin, PIene darunavir (DRV) eller indinavir, fusjonshemmeren enfuvirtid, CCR5-koreseptorantagonisten maraviroc eller integrasehemmeren raltegravir.

Resistens

I cellekultur

Doravirinresistente stammer ble selektert i cellekultur med utgangspunkt i villtype hiv-1 av ulike opphav og undertyper, samt NNRTI-resistent hiv-1. Observerte aminosyresubstitusjoner som oppsto i RT, inkluderte: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L og Y318F. Vanlige NNRTI-resistente mutasjoner (K103N, Y181C) ble ikke selektert i *in vitro*-studien. V106A (som ga en omtrent 19-dobling) dukket opp som en innledende substitusjon i undertype B-virus, og V106A eller M i undertype A- og C-virus. Videre oppsto F227(L/C/V) eller L234I i tillegg til V106-substitusjonen (dobbelmutanter som ga en over 100-dobling).

I kliniske studier

Behandlingsnaive voksne pasienter

Fase 3-studiene DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD inkluderte tidligere ubehandlede pasienter (n = 747) hvor følgende NNRTI-substitusjoner var en del av eksklusjonskriteriene: 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.

Følgende de novo-resistens ble sett i undergruppen for resistensanalyse (pasienter med hiv-1-RNA mer enn 400 kopier per ml ved virologisk svikt eller tidlig studieavbrudd, med resistensdata).

Tabell 3. Resistensutvikling opp til uke 96 i populasjonen med protokolldefinert virologisk svikt + populasjonen med tidlig seponering

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Vellykket genotype, n	15	18	32	33
Genotypisk resistens mot				
DOR eller kontroll (DRV eller EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI-ryggrad	2**	0	6	5
kun M184I/V	2	0	4	4
kun K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI i DOR-armen: FTC/TDF (333) eller ABC/3TC (50); NRTI i DRV+r-armen: FTC/TDF (335) eller ABC/3TC (48) **Pasientene fikk FTC/TDF ABC=abakavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Resistenssubstitusjoner forbundet med doravirin som oppsto i RT inkluderte én eller flere av følgende: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R og Y318Y/F.

Virologisk supprimerte voksne pasienter

DRIVE-SHIFT-studien inkluderte virologisk supprimerte pasienter (N = 670) uten tidligere behandlingssvikt (se avsnittet Klinisk erfaring). Dokumentert fravær av genotypisk resistens (før

oppstart av første behandling) mot doravirin, lamivudin og tenofovir var en del av inklusjonskriteriene for pasienter som byttet fra et proteasehemmer- eller INI-basert regime. Ekskluderende NNRTI-substitusjoner var de som er listet ovenfor (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD), med unntak av substitusjonene RT K103N, G190A og Y181C (godtatt i DRIVE-SHIFT). Dokumentasjon på resistensgenotyping før behandling var ikke et krav for pasienter som byttet fra et NNRTI-basert regime.

I den kliniske studien DRIVE-SHIFT utviklet ingen pasienter genotypisk eller fenotypisk resistens mot DOR, 3TC eller TDF i løpet av de første 48 ukene (umiddelbart bytte, N = 447) eller 24 ukene (utsatt bytte, N = 209) av behandling med DOR/3TC/TDF. Én pasient utviklet RT M184M/I-mutasjon og fenotypisk resistens mot 3TC og FTC under behandling med baseline-regime. Ingen av de 24 pasientene (11 i gruppen med umiddelbart bytte, 13 i gruppen med utsatt bytte) med NNRTI-mutasjoner ved baseline (RT K103N, G190A eller Y181C) opplevde virologisk svikt frem til og med uke 48 eller på seponeringstidspunktet.

Kryssresistens

Doravirin har vært vurdert i et begrenset antall pasienter med NNRTI-resistens (K103N n = 7, G190A n = 1). Suppresjon til < 40 kopier/ml ved uke 48 forekom hos alle pasientene. Det har ikke blitt fastslått et breakpoint for reduksjon i følsomhet forårsaket av ulike NNRTI-substitusjoner som er forbundet med en reduksjon av klinisk effekt.

Laboratoriestammer med hiv-1 som har de vanlige NNRTI-assosierte mutasjonene K103N, Y181C eller K103N/Y181C-substitusjonene i RT, utviser mindre enn en 3 ganger reduksjon i følsomhet for doravirin sammenlignet med villtypevirus, evaluert i nærvær av 100 % normalt humant serum. Doravirin var i stand til å undertrykke følgende NNRTI-assosierte substitusjoner i *in vitro*-studier: K103N, Y181C og G190A under klinisk relevante konsentrasjoner.

Et panel med 96 ulike kliniske isolater som inneholdt NNRTI-assosierte mutasjoner ble evaluert for følsomhet for doravirin i nærvær av 10 % føtalt bovint serum. Kliniske isolater som inneholdt Y188L-substitusjonen eller V106-substitusjoner i kombinasjon med A98G, H221Y, P225H, F227C eller Y318F, utviste en redusert følsomhet for doravirin på mer enn 100 ganger. Andre etablerte NNRTI-substitusjoner førte til en 5-10-dobling (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Den kliniske relevansen av en 5-10 ganger reduksjon i følsomhet er ikke kjent.

Behandlingsrelaterte doravirinresistensassosierte substitusjoner kan medføre kryssresistens mot efavirenz, rilpivirin, nevirapin og etravirin. Av de 7 pasientene som utviklet et høyt nivå av doravirinresistens i de pivotale studiene, hadde 6 fenotypisk resistens mot EFV og nevirapin, 3 mot rilpivirin og 2 hadde delvis resistens mot etravirin basert på Monogram Phenosense-testen.

Klinisk erfaring

Behandlingsnaive voksne pasienter

Effekten av doravirin er basert på analyser av 96-ukers data fra to randomiserte, multisenter, dobbeltblindede, aktivt kontrollerte fase 3-studier (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) hos hiv-1-infiserte pasienter (n = 1494) som var behandlingsnaive overfor antiretrovirale midler. Se avsnittet Resistens for NNRTI-substitusjoner som var del av eksklusjonskriteriene.

I DRIVE-FORWARD ble 766 pasienter randomisert og fikk minst 1 dose med enten doravirin 100 mg eller darunavir + ritonavir 800+100 mg én gang daglig, hver i kombinasjon med emtricitabin/tenofoviridisoproksil (FTC/TDF) eller abakavir/lamivudin (ABC/3TC), valgt av utprøver. Ved baseline var medianalderen til pasientene 33 år (variasjon 18 til 69 år), 86 % hadde CD4⁺ T-celleverdi mer enn 200 celler per mm³, 84 % var menn, 27 % var ikke-hvite, 4 % hadde koinfeksjon med hepatitt B- og/eller C-virus, 10 % hadde hatt aids, 20 % hadde hiv-1-RNA mer enn 100 000 kopier per ml, 13 % fikk ABC/3TC og 87 % fikk FTC/TDF. Disse karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene.

I DRIVE-AHEAD ble 728 pasienter randomisert og fikk minst 1 dose med enten doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (EFV/FTC/TDF) én gang daglig. Ved baseline var medianalderen til pasientene 31 år (variasjon 18-70 år), 85 % var menn, 52 % var ikke-hvite, 3 % hadde koinfeksjon med hepatitt B eller C, 14 % hadde hatt aids, 21 % hadde hiv-1-RNA > 100 000 kopier per ml og 12 % hadde CD4⁺ T-celleværdi < 200 celler per mm³. Disse karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene.

Utfall ved uke 48 og 96 for DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD er vist i tabell 4. De doravirinbaserte regimene utviste konsistent effekt på tvers av demografiske og prognostiske faktorer ved baseline.

Tabell 4: Effekterespons (< 40 kopier/ml, Snapshot-tilnærming) i de pivotale studiene

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV +r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Uke 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Differanse (95 % KI)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Uke 96*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Differanse (95 % KI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Utfall ved uke 48 (< 40 kopier/ml) etter baseline-faktorer				
Hiv-1 RNA kopier/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 %)
CD4-celleantall, celler/mikrol				
≤ 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 %)
NRTI-bakgrunnsbehandling				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Virusundergruppe				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
ikke-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Gjennomsnittlig endring av CD4 fra baseline				
uke 48	193	186	198	188
uke 96	224	207	238	223

*For uke 96 ble enkelte pasienter med manglende hiv-1 RNA ekskludert fra analysen.

P007 var en fase 2b-studie hos hiv-1-infiserte voksne pasienter (n = 340) som var behandlingsnaive overfor antiretrovirale midler. I del I ble pasientene randomisert til å få enten 4 doser doravirin eller EFV, hver i kombinasjon med FTC/TDF. Etter uke 24 ble alle pasientene som var randomisert til å få doravirin, byttet til (eller opprettholdt på) doravirin 100 mg. Ytterligere pasienter ble randomisert i del II til å få enten doravirin 100 mg eller EFV, hver i kombinasjon med FTC/TDF. I begge deler av studien ble doravirin og EFV administrert blindet, mens FTC/TDF ble administrert åpent.

Tabell 5: Effektrespons ved uke 24 (Snapshot-tilnærming)

	Doravirin 25 mg (N = 40) n (%)	Doravirin 50 mg (N = 43) n (%)	Doravirin 100 mg (N = 42) n (%)	Doravirin 200 mg (N = 41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N = 42) n (%)
Hiv-1 RNA < 40 kopier/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Behandlingsforskjeller[†] (95 % KI)^{††}	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Gjennomsnittlig CD4-endring fra baseline (celler/mm³)^{**}	154	113	134	141	121

[†]En positiv verdi favoriserer doravirin over efavirenz.
^{††}95 % KI ble kalkulert ved å bruke Miettinen og Nurminens metode med vektorer som er proporsjonale med størrelsen til hvert stratum (screening for HBV-1 RNA > 100,000 kopier/ml eller ≤ 100,000 kopier/ml).
^{**}Tilnærming for behandling av manglende data: Observed Failure (OF)-tilnærming. Baseline CD4-celleantall ble videreført hos pasienter som seponerte tildelt behandling på grunn av manglende effekt.
Merk: Både doravirin and efavirenz ble administrert med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (FTC/TDF).

Virologisk suppresserte voksne pasienter

Effekten av å bytte fra et baseline-regime bestående av to nukleoside revers transkriptasehemmere i kombinasjon med en ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer eller kobicistat-boostret elvitegravir eller en NNRTI til DOR/3TC/TDF, ble evaluert i en randomisert åpen studie (DRIVE-SHIFT) hos virologisk suppresserte hiv-1-infiserte voksne. Pasientene måtte ha hatt virologisk suppressjon (hiv-1 RNA < 40 kopier/ml) på baseline-regimet i minst 6 måneder før studieinkludering, uten tidligere virologisk svikt, samt dokumentert fravær av RT-substitusjoner som medfører resistens mot doravirin, lamivudin og tenofovir (se avsnittet Resistens). Pasientene ble randomisert til å enten bytte til DOR/3TC/TDF ved baseline [N = 447, gruppe med umiddelbart bytte (immediate switch group, ISG)] eller å bli på baseline-regimet til uke 24 og deretter bytte til DOR/3TC/TDF [N = 223, gruppe med utsatt bytte (delayed switch group, DSG)]. Ved baseline var medianalderen til pasientene 43 år, 16 % var kvinner og 24 % var ikke-hvite.

I DRIVE-SHIFT-studien ble et umiddelbart bytte til DOR/3TC/TDF vist å være ikke underlegent ved uke 48 sammenlignet med å fortsette på baseline-regimet til uke 24, vurdert ved andel pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml. Behandlingsresultater er vist i tabell 6. Samsvarende resultater ble sett for sammenligningen ved studieuke 24 i hver behandlingsgruppe.

Tabell 6: Effektrespons (Snapshot-tilnærming) i DRIVE-SHIFT-studien.

Utfall	DOR/3TC/TDF én gang daglig ISG uke 48 N = 447	Baseline-regime DSG uke 24 N = 223
Hiv-1 RNA < 40 kopier/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, differanse (95 % KI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml etter baseline-regime		
Ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobicistat-boostret elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml etter baseline CD4⁺ T-celleantall (celler/mm³)		
< 200 celler/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celler/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)

Hiv-1 RNA \geq 40 kopier/ml[†]	3 %	4 %
Ingen virologiske data innen tidsvinduet	8 %	3 %
Avbrøt studien grunnet bivirkning eller død [‡]	3 %	0
Avbrøt studien av andre årsaker [§]	4 %	3 %
I studien, men manglende data i vinduet	0	0
<p>*95 % KI for behandlingsdifferansen ble beregnet med stratum-justert Mantel-Haenszel-metode.</p> <p>[†]Inkluderer pasienter som seponerte studielegemidlet eller avbrøt studien før uke 48 for ISG eller før uke 24 for DSG på grunn av mangel på eller tap av effekt, og pasienter med hiv-1 RNA \geq 40 kopier/ml i uke 48-vinduet for ISG og i uke 24-vinduet for DSG.</p> <p>[‡]Inkluderer pasienter som seponerte på grunn av bivirkning eller død hvis dette førte til ingen virologiske data på behandlingen i det spesifiserte vinduet.</p> <p>[§]Andre årsaker inkluderer: kunne ikke følges opp, manglende etterlevelse med studielegemiddel, bestemt av legen, protokollavvik, avbrutt av pasienten.</p> <p>Baseline-regime = ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer (spesifikt atazanavir, darunavir eller lopinavir) eller kobicistat-boostret elvitegravir eller NNRTI (spesifikt efavirenz, nevirapin eller rilpivirin), hver administrert med to NRTI.</p>		

Seponering på grunn av bivirkninger

I en samlet analyse som kombinerte data fra to behandlingsnaive studier (P007 og DRIVE-AHEAD), ble det sett en statistisk signifikant lavere andel pasienter som seponerte på grunn av bivirkninger ved uke 48 for de kombinerte doravirin (100 mg)-behandlingsgruppene (2,8 %) sammenlignet med de kombinerte EFV-behandlingsgruppene (6,1 %) (behandlingsforskjell -3,4 %, p-verdi 0,012).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med doravirin i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av humant immunsviktvirus-1 (hiv-1)-infeksjon som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende paediatric investigation plan (PIP), for den godkjente indikasjonen. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til doravirin ble undersøkt hos friske frivillige og hiv-1-infiserte pasienter. Farmakokinetikken til doravirin er lik hos friske frivillige og hiv-1-infiserte pasienter. Steady state ble for det meste nådd ved dag 2 ved dosering én gang daglig, med akkumuleringsforhold på 1,2 til 1,5 for AUC₀₋₂₄, C_{max} og C₂₄. Farmakokinetikken til doravirin ved steady state etter administrering av 100 mg én gang daglig til hiv-1-infiserte pasienter, basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er oppført nedenfor.

Parameter GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ mikroM t	C _{max} mikroM	C ₂₄ nM
Doravirin 100 mg én gang daglig	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)
GM: geometrisk gjennomsnitt, % CV: geometrisk variasjonskoeffisient			

Etter peroral dosering oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner 2 timer etter dosering. Doravirin har en estimert absolutt biotilgjengelighet på omtrent 64 % for tablettene på 100 mg.

Effekt av mat på oral absorpsjon

Administrering av én tablett doravirin med et fettriikt måltid til friske frivillige førte til en økning av doravirins AUC og C₂₄ på henholdsvis 16 % og 36 %. C_{max} ble ikke påvirket i betydelig grad.

Distribusjon

Basert på administrering av en i.v. mikrodose, er distribusjonsvolumet til doravirin 60,5 l. Doravirin er omtrent 76 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Basert på *in vitro*-data, metaboliseres doravirin hovedsakelig via CYP3A.

Eliminasjon

Doravirin har en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på omtrent 15 timer. Doravirin elimineres hovedsakelig via oksidativ metabolisme mediert av CYP3A4. Biliær ekskresjon av uforandret legemiddel kan bidra til eliminasjonen av doravirin, men denne eliminasjonsveien forventes ikke å være signifikant. Ekskresjon av uforandret legemiddel via urinen er liten.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal ekskresjon av doravirin er liten. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med 8 pasienter uten nedsatt nyrefunksjon, var eksponeringen for doravirin etter en enkeltdose 31 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte pasienter med CrCl på mellom 17 og 317 ml/min, hadde ikke nyrefunksjon noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til doravirin. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresvikt eller hos dialysepasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Doravirin blir hovedsakelig metabolisert og eliminert av leveren. Det var ingen klinisk relevant forskjell i farmakokinetikken til doravirin i en studie som sammenlignet 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child-Pugh klasse B, hovedsakelig grunnet økt score for encefalopati og ascites) med 8 pasienter uten nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Eldre

Selv om et begrenset antall deltagere over 65 år var inkludert (n = 36), har det ikke blitt identifisert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til doravirin hos pasienter som er minst 65 år sammenlignet med pasienter under 65 år i en fase 1-studie eller i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Ingen dosejustering er nødvendig.

Kjønn

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til doravirin er identifisert mellom menn og kvinner.

Etnisitet

Ingen klinisk relevante etniske forskjeller i farmakokinetikken til doravirin er identifisert ut fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse av doravirin hos friske og hiv-1-infiserte pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksicitet

Reproduksjonsstudier med oralt administrert doravirin har blitt utført i rotter og kaniner med eksponeringer omtrent 9 ganger (rotter) og 8 ganger (kaniner) eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose (RHD), uten noen effekt på embryoføtal (rotter og kaniner) eller pre-/postnatal (rotter) utvikling. Studier med drektige rotter og kaniner viste at doravirin overføres til fosteret gjennom morkaken, med føtale plasmakonsentrasjoner på opptil 40 % (kaniner) og 52 % (rotter) av maternell konsentrasjon sett på drektighetsdag 20.

Doravirin ble skilt ut i melken til lakterende rotter etter oral administrering, med konsentrasjon i melken omtrent 1,5 ganger konsentrasjonen i maternelt plasma.

Karsinogenese

Langvarige orale karsinogenitetsstudier med doravirin i mus og rotter viste ingen tegn på karsinogent potensial ved estimerte eksponeringer opptil 6 ganger (mus) og 7 ganger (rotter) human eksponering ved RHD.

Mutagenese

Doravirin var ikke gentoksisk i et *in vitro*- eller *in vivo*-testbatteri.

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertilitet, paringsevne eller tidlig embryoutvikling når doravirin ble gitt til rotter opptil 7 ganger eksponeringen hos mennesker ved RHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium (E468)
Hypromelloseacetatsuksinat
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silika, kolloidal vannfri (E551)

Filmdrasjering

Karnaubavoks (E903)
Hypromellose (E464)
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.
Brukes innen 35 dager etter anbrudd av boksen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i tett lukket originalboks for å beskytte mot fuktighet. Tørkemidlet skal ikke fjernes. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av boksen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver eske inneholder en boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med en barnesikret lukkeanordning med tørkemiddel av silikagel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter.
- 90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1332/001
EU/1/18/1332/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2018

10. OPPDATERINGSDATO

13. november 2019

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.