# 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Delstrigo® 100 mg/300 mg/245 mg Filmtabletten.

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Doravirin, 300 mg Lamivudin (3TC) und 245 mg Tenofovirdisoproxil als Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 8,6 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Gelbe, ovale Tabletten, mit den Maßen 21,59 mm x 11,30 mm, auf der einen Seite mit dem Firmenlogo und „776“ geprägt, auf der anderen Seite neutral.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Delstrigo ist auch angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofovirdisoproxil ausschließen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Delstrigo beträgt eine 100/300/245 mg-Tablette oral einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

*Dosisanpassungen*
Falls Delstrigo gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, sollte die Dosis von Doravirin auf 100 mg zweimal täglich erhöht werden. Dies wird erreicht, indem man zusätzlich eine 100-mg-Tablette Doravirin (als Einzelsubstanz) mit etwa 12 Stunden Abstand zur Einnahme von Delstrigo einnimmt (siehe Abschnitt 4.5).

Die gemeinsame Anwendung von Doravirin mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von Doravirin sind zu erwarten. Ist eine gemeinsame Anwendung mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristatethyl) unumgänglich, sollte täglich eine 100-mg-Tablette Doravirin etwa 12 Stunden nach der vorangegangenen Dosis von Delstrigo eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

*Ausgelassene Dosis*
Falls der Patient eine Dosis Delstrigo innerhalb von 12 Stunden nach dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt versäumt, sollte der Patient Delstrigo so bald wie möglich einnehmen und dann das normale Dosierungsschema wiederaufnehmen. Wenn später als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, dass eine Dosis von Delstrigo ausgelassen wurde, sollte der Patient diese Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum planmäßigen Einnahmezeitpunkt einnehmen. Der Patient sollte keine 2 Dosen auf einmal einnehmen.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*
Es gibt nur begrenzte Daten zur Anwendung von Doravirin, Lamivudin und Tenofovirdisoproxil bei Patienten ab 65 Jahren. Es gibt keine Hinweise, dass ältere Patienten eine andere Dosis benötigen als jüngere erwachsene Patienten (siehe Abschnitt 5.2). In dieser Altersgruppe ist aufgrund von altersbedingten Veränderungen, wie einer Abnahme der Nierenfunktion, besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

*Nierenfunktionsstörung*
Für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min ist keine Dosisanpassung von Delstrigo erforderlich.

Bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min sollte die Behandlung mit Delstrigo nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Delstrigo sollte abgesetzt werden, wenn die geschätzte Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min

sinkt (siehe Abschnitt 4.4). Für Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung muss das Dosisintervall von Lamivudin und Tenofovirdisoproxil angepasst werden, was mit der Kombinationstablette nicht möglich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Leberfunktionsstörung*
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A) oder moderater (Child-Pugh-Stadium B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil erforderlich. Doravirin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) untersucht. Es ist nicht bekannt, ob die Exposition mit Doravirin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ansteigt. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Delstrigo bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Gewicht unter 35 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Delstrigo ist einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme einzunehmen und als Ganzes zu schlucken (siehe Abschnitt 5.2).

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, bei denen es sich um starke Induktoren von Cytochrom-P450-CYP-3A-Enzymen handelt, ist kontraindiziert, da signifikante Verringerungen der Doravirin-Plasmakonzentrationen zu erwarten sind, welche die Wirksamkeit von Delstrigo vermindern könnten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Zu diesen starken Induktoren gehören u. a. die folgenden Arzneimittel:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin, Rifapentin
- Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*
- Mitotan
- Enzalutamid
- Lumacaftor

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

NNRTI Substitutionen und die Anwendung von Doravirin

Doravirin wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischen Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht. NNRTI-assoziierte Mutationen, die beim Screening entdeckt wurden, waren Teil der Ausschlusskriterien in den Phase-IIb- und -III-Studien. Ein Grenzwert für die durch verschiedene NNRTI-Substitutionen herabgesetzte Empfindlichkeit, der mit einer Verringerung der klinischen Wirksamkeit einhergeht, wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.1). Für die Anwendung von Doravirin bei HIV-1-infizierten Patienten mit nachgewiesener Resistenz gegen die NNRTI-Substanzklasse gibt es keine ausreichende Evidenz.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCARs)

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN), wurden während der Erfahrungen nach Markteinführung unter Doravirin-haltigen Therapieschemata berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich wurde in einer klinischen Studie mit einem dualen Therapieschema, das Doravirin enthielt, eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Delstrigo sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (wie angemessen). Der klinische Status sollte engmaschig überwacht und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Wenn der Patient bei der Anwendung von Delstrigo eine schwerwiegende Reaktion wie SJS/TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Delstrigo bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Schwere akute Exazerbation einer Hepatitis B bei mit HIV-1 und HBV ko-infizierten Patienten

Alle Patienten mit HIV-1 sollten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion getestet werden, bevor eine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird.

Schwere akute Exazerbationen einer Hepatitis B (z. B. Leberdekompensation und Leberversagen) sind bei mit HIV-1 und HBV ko-infizierten Patienten beschrieben worden, die Lamivudin oder Tenofovirdisoproxil – zwei der Wirkstoffe von Delstrigo – abgesetzt haben. Mit HIV-1 und HBV ko-infizierte Patienten sind nach Beendigung der Behandlung mit Delstrigo mindestens über mehrere Monate engmaschig mittels klinischer und labortechnischer Folgeuntersuchungen zu überwachen. Sofern erforderlich, kann die Einleitung einer Hepatitis-B-Therapie angezeigt sein, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zir-

rhose, da eine nach der Behandlung auftretende Hepatitis-Exazerbation zu einer hepatischen Dekompensation und zu Leberversagen führen kann.

Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung

Nierenfunktionsstörungen, u. a. Fälle akuten Nierenversagens und Fanconi-Syndrom (Schädigung der Nierentubuli mit schwerer Hypophosphatämie), sind unter der Anwendung von Tenofovirdisoproxil, eines Wirkstoffes von Delstrigo, berichtet worden.

Die Gabe von Delstrigo sollte vermieden werden, wenn gleichzeitig oder kurz zuvor nephrotoxische Arzneimittel (z. B. hochdosierte oder mehrere nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.5). Nach Behandlungsbeginn mit hochdosierten oder mehreren NSAR sind bei HIV-infizierten Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, die zuvor unter Tenofovirdisoproxil stabil erschienen, Fälle von akutem Nierenversagen beschrieben worden. Einige Patienten bedurften einer Hospitalisierung und Nierenersatztherapie. Bei Bedarf sollten bei Patienten mit dem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung Alternativen zu NSAR erwogen werden.

Persistierende oder sich verschlimmernde Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Frakturen und/oder Muskelschmerzen oder -schwäche können Manifestationen einer proximalen renalen Tubulopathie sein und sollten bei Risikopatienten Anlass zur Untersuchung der Nierenfunktion geben.

Es wird empfohlen, die geschätzte Kreatinin-Clearance vor Einleitung der Therapie mit Delstrigo und, wenn klinisch erforderlich, auch während der Therapie, bei allen Patienten zu bestimmen. Bei Patienten mit Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten, die bereits zuvor unter Adefovirdipivoxil renale Ereignisse hatten, wird empfohlen, die geschätzte Kreatinin-Clearance, das Serumphosphat, die Harnglukose und Protein im Harn vor Einleitung von Delstrigo und auch häufiger während der Behandlung mit Delstrigo zu bestimmen, abhängig vom klinischen Zustand des Patienten.

Lamivudin und Tenofovirdisoproxil werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Delstrigo ist abzusetzen, wenn die geschätzte Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min fällt, da die Anpassungen des Dosierungsintervalls, die für Lamivudin und Tenofovirdisoproxil erforderlich sind, mit dem Kombinationsarzneimittel in Tablettenform nicht möglich sind (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkung auf die Knochen bei Erwachsenen

Knochenanomalien, wie z. B. eine Osteomalazie, die sich als persistierende oder sich verschlechternde Knochenschmerzen manifestieren und in seltenen Fällen zu Frakturen beitragen können, sind möglicherweise mit einer durch Tenofovirdisoproxil induzierten proximalen renalen Tubulopathie assoziiert (siehe Abschnitt 4.8).

In randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 144 Wochen wurde bei HIV- oder HBV-infizierten Patienten im Zusammenhang mit Tenofovirdisoproxil ein Absinken der Knochenmineraldichte (BMD, *bone mineral density*) beobachtet. Diese Abnahmen der BMD besserten sich im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung.

In anderen Studien (prospektive und Querschnitts-Studien) wurden die ausgeprägtesten Abnahmen der BMD bei den Patienten beobachtet, die Tenofovirdisoproxil als Teil eines Behandlungsregimes erhielten, das mit einem Proteasehemmer geboostert war.

Angesichts der mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Knochenanomalien und der begrenzten Langzeitdaten über die Auswirkungen von Tenofovirdisoproxil auf die Knochengesundheit und das Frakturrisiko, sollten bei Patienten mit Osteoporose oder mit Knochenfrakturen in der Anamnese alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

Bei Verdacht auf oder Feststellung von Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Wirkung auf die Knochen bei Kindern und Jugendlichen

Langzeiteffekte der Knochentoxizität sind bislang unzureichend geklärt. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um in jedem Einzelfall Nutzen und Risiko einer Behandlung gegeneinander abzuwägen, eine geeignete Überwachung während der Behandlung zu bestimmen (einschließlich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen.

Tenofovirdisoproxil kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen dieser mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Änderungen der BMD auf die langfristige Knochengesundheit und das künftige Fraktur-Risiko sind nicht geklärt.

*Werden bei Kindern und Jugendlichen Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.*

Gleichzeitige Anwendung mit anderen antiviralen Arzneimitteln

Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil darf nicht gleichzeitig mit anderen lamivudinhaltigen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, die Tenofovirdisoproxil oder Tenofoviralafenamid enthalten, oder mit Adefovirdipivoxil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil sollte nicht mit Doravirin angewendet werden, es sei denn, die Anwendung ist zur Dosisanpassung (z. B. bei Anwendung mit Rifabutin) erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren

Vorsicht ist geboten, wenn Doravirin mit Arzneimitteln verordnet wird, welche die Exposition von Doravirin herabsetzen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei Patienten unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie ist das Immun-Reaktivierungs-Syndrom beschrieben worden. Während der Einleitungsphase der antiretroviralen Kombinationstherapie können Patienten, deren Immunsystem anspricht, eine Entzündungsreaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen (wie eine *Mycobacterium-avium*-Infektion, eine Zytomegalie-Infektion, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie [PCP] oder eine Tuberkulose) entwickeln, die eine weitere Evaluierung und Behandlung notwendig machen kann.

Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow, Autoimmunhepatitis, Polymyositis und Guillain-Barré-Syndrom) sind im Kontext von Immunreaktivierungen ebenfalls beschrieben worden; allerdings ist die Zeit bis zum Auftreten variabler und ein Auftreten ist viele Monate nach Einleitung der Therapie möglich.

Lactose

Delstrigo enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Delstrigo stellt ein vollständiges Arzneimittelregime für die Behandlung der HIV-1-Infektion dar; daher sollte Delstrigo nicht mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Informationen zu potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sind in dieser Fachinformation nicht angegeben.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Delstrigo enthält Doravirin, Lamivudin und Tenofovirdisoproxil, weshalb sämtliche Wechselwirkungen, die bei den einzelnen Wirkstoffen identifiziert wurden, auch für Delstrigo relevant sind. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Doravirin, Lamivudin und Tenofovirdisoproxil

*Doravirin*
Doravirin wird hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt und es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, die Elimination von Doravirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).
Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil sollte nicht zusammen mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, angewendet werden, da signifikante Abnahmen der Doravirin-Plasmakonzentrationen zu erwarten sind, welche die Wirkung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil herabsetzen können (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Die gemeinsame Anwendung mit dem moderaten CYP3A-Induktor Rifabutin verminderte Doravirin-Plasmakonzentrationen (siehe Tabelle 1). Bei gemeinsamer Anwendung von Delstrigo mit Rifabutin sollte täglich eine 100-mg-Dosis Doravirin etwa 12 Stunden nach der vorangegangenen Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die gemeinsame Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von Doravirin sind zu erwarten. Ist eine gemeinsame Anwendung mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristatethyl) unumgänglich, so sollte täglich eine 100-mg-Dosis Doravirin etwa 12 Stunden nach der vorangegangenen Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die gemeinsame Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil und Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A sind, kann zu erhöhten Doravirin-Plasmakonzentrationen führen. Jedoch ist keine Dosisanpassung bei einer gemeinsamen Anwendung von Doravirin mit CYP3A-Inhibitoren erforderlich.

*Lamivudin*
Da Lamivudin hauptsächlich über die Nieren mittels einer Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion eliminiert wird (siehe Abschnitt 5.2), kann die gleichzeitige Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil mit Arzneimitteln, welche die Nierenfunktion verringern oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren, die Serumkonzentrationen von Lamivudin erhöhen.

*Tenofovirdisoproxil*
Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren mittels einer Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion eliminiert wird (siehe Abschnitt 5.2), kann die gleichzeitige Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil mit Arzneimitteln, welche die Nierenfunktion verringern oder um die aktive tubuläre Sekretion über OAT1, OAT3 oder MRP4 konkurrieren, die Serumkonzentrationen von Tenofovir erhöhen.

Da Tenofovirdisoproxil ein Wirkstoff von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil ist, sollte die Anwendung dieses Arzneimittels bei gleichzeitiger oder kürzlich erfolgter Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel vermieden werden. Einige Beispiele sind u. a. Aciclovir, Cidofovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir, Aminoglykoside (z. B. Gentamicin) und hochdosierte oder mehrere NSAR (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkungen von Doravirin, Lamivudin und Tenofovirdisoproxil auf andere Arzneimittel

*Doravirin*
Es ist unwahrscheinlich, dass Doravirin in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich klinisch relevante Auswirkungen auf die

Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel hat, deren Resorption und/oder Elimination von Transportproteinen abhängt oder die über CYP-Enzyme verstoffwechselt werden.

Jedoch führte die gemeinsame Anwendung von Doravirin und dem sensiblen CYP3A-Substrat Midazolam zu einer 18%igen Abnahme der Midazolam-Exposition, was darauf hindeutet, dass Doravirin ein schwacher CYP3A-Induktor sein könnte. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Doravirin mit Arzneimitteln kombiniert wird, die sensible CYP3A-Substrate sind sowie eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Tacrolimus und Sirolimus).

*Lamivudin*
Lamivudin ist weder Inhibitor noch Induktor des CYP-Enzymsystems.

*Tenofovir*
Auf der Grundlage von *In-vitro*-Experimenten und des bekannten Eliminationswegs von Tenofovir ist das Potenzial für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Tenofovir und anderen Arzneimitteln gering.

Tabellarische Zusammenfassung der Wechselwirkungen

Tabelle 1 zeigt die bekannten und andere potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe von Delstrigo, erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit (↑ kennzeichnet eine Zunahme, ↓ eine Abnahme, ↔ keine Veränderung). Zu potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen mit Tenofovirdisoproxil oder Lamivudin siehe die Abschnitte 4.4 und 5.2.

**Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Delstrigo und anderen Arzneimitteln**

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)* | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil |
|---|---|---|
| Antazida und Protonenpumpenhemmer | | |
| Antazidum (Aluminium- und Magnesiumhydroxid als Suspension zum Einnehmen) (20 ml als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis) | ↔ Doravirin<br>AUC 1,01 (0,92; 1,11)<br>$C_{max}$ 0,86 (0,74; 1,01)<br>$C_{24}$ 1,03 (0,94; 1,12) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Pantoprazol (40 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis) | ↓ Doravirin<br>AUC 0,83 (0,76; 0,91)<br>$C_{max}$ 0,88 (0,76; 1,01)<br>$C_{24}$ 0,84 (0,77; 0,92) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Omeprazol | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Doravirin | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| ACE-Inhibitoren | | |
| Lisinopril | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Lisinopril | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Antiandrogene | | |
| Enzalutamid | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Antibiotika | | |
| Nafcillin | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil einzunehmen. |

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)* | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil |
|---|---|---|
| Antiepileptika | | |
| Carbamazepin<br>Oxcarbazepin<br>Phenobarbital<br>Phenytoin | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Antidiabetika | | |
| Metformin (1 000 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich) | ↔ Metformin<br>AUC 0,94 (0,88; 1,00)<br>$C_{max}$ 0,94 (0,86; 1,03) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Canagliflozin<br>Liraglutid<br>Sitagliptin | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Canagliflozin<br>↔ Liraglutid<br>↔ Sitagliptin | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Antidiarrhoika | | |
| Telotristatethyl | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil einzunehmen. |
| Arzneimittel gegen Gicht inkl. Urikosurika | | |
| Lesinurad | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil einzunehmen. |
| Antimykobakterielle Wirkstoffe | | |
| Rifampicin als Einzeldosis (600 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)<br>Rifampicin als Mehrfachdosis (600 mg als jeweilige Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis) | ↔ Doravirin<br>AUC 0,91 (0,78; 1,06)<br>$C_{max}$ 1,40 (1,21; 1,63)<br>$C_{24}$ 0,90 (0,80; 1,01)<br><br>↓ Doravirin<br>AUC 0,12 (0,10; 0,15)<br>$C_{max}$ 0,43 (0,35; 0,52)<br>$C_{24}$ 0,03 (0,02; 0,04)<br>(Induktion von CYP3A) | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Rifapentin | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Rifabutin (300 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis) | ↓ Doravirin<br>AUC 0,50 (0,45; 0,55)<br>$C_{max}$ 0,99 (0,85; 1,15)<br>$C_{24}$ 0,32 (0,28; 0,35)<br>(Induktion von CYP3A) | Falls Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil einzunehmen. |

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)* | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil |
|---|---|---|
| Antineoplastische Arzneimittel | | |
| Mitotan | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Antipsychotika | | |
| Thioridazin | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil einzunehmen. |
| Azol-Antimykotika | | |
| Ketoconazol<br>(400 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis) | ↑ Doravirin<br>AUC 3,06 (2,85; 3,29)<br>$C_{max}$ 1,25 (1,05; 1,49)<br>$C_{24}$ 2,75 (2,54; 2,98)<br>(Hemmung von CYP3A) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Fluconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↑ Doravirin<br>(Hemmung von CYP3A) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Calciumkanalblocker | | |
| Diltiazem<br>Verapamil | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↑ Doravirin<br>(Hemmung von CYP3A) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) | | |
| Lumacaftor | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Endothelin-Rezeptorantagonisten | | |
| Bosentan | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil einzunehmen. |

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)* | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil |
|---|---|---|
| Antivirale Wirkstoffe gegen Hepatitis C | | |
| Elbasvir + Grazoprevir (Elbasvir 50 mg einmal täglich + Grazoprevir 200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich) | ↑ Doravirin<br>AUC 1,56 (1,45; 1,68)<br>$C_{max}$ 1,41 (1,25; 1,58)<br>$C_{24}$ 1,61 (1,45; 1,79)<br>(Hemmung von CYP3A)<br><br>↔ Elbasvir<br>AUC 0,96 (0,90; 1,02)<br>$C_{max}$ 0,96 (0,91; 1,01)<br>$C_{24}$ 0,96 (0,89; 1,04)<br><br>↔ Grazoprevir<br>AUC 1,07 (0,94; 1,23)<br>$C_{max}$ 1,22 (1,01; 1,47)<br>$C_{24}$ 0,90 (0,83; 0,96) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Ledipasvir + Sofosbuvir (Ledipasvir 90 mg als Einzeldosis + Sofosbuvir 400 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis) | ↑ Doravirin<br>AUC 1,15 (1,07; 1,24)<br>$C_{max}$ 1,11 (0,97; 1,27)<br>$C_{24}$ 1,24 (1,13; 1,36)<br><br>↔ Ledipasvir<br>AUC 0,92 (0,80; 1,06)<br>$C_{max}$ 0,91 (0,80; 1,02)<br><br>↔ Sofosbuvir<br>AUC 1,04 (0,91; 1,18)<br>$C_{max}$ 0,89 (0,79; 1,00)<br><br>↔ GS-331007<br>AUC 1,03 (0,98; 1,09)<br>$C_{max}$ 1,03 (0,97; 1,09)<br><br>Erwartet:<br>↑ Tenofovir | Patienten, die begleitend zu Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil mit Ledipasvir und Sofosbuvir behandelt werden, sollten auf mit Tenofovirdisoproxil assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Doravirin<br>↑ Tenofovir | Patienten, die begleitend zu Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt werden, sollten auf mit Tenofovirdisoproxil assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. |
| Sofosbuvir | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Doravirin | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Daclatasvir | Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Doravirin | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)* | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil |
|---|---|---|
| Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir +/− Ritonavir | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↑ Doravirin<br>(Hemmung von CYP3A durch Ritonavir) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Dasabuvir | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Doravirin | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Glecaprevir, Pibrentasvir | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↑ Doravirin<br>(Hemmung von CYP3A) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Ribavirin | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Doravirin | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Pflanzliche Arzneimittel | | |
| Johanniskraut *(Hypericum perforatum)* | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Antivirale Wirkstoffe gegen HIV | | |
| Tenofovirdisoproxil<br>(300 mg einmal täglich,<br>Doravirin 100 mg als Einzeldosis) | ↔ Doravirin<br>AUC 0,95 (0,80; 1,12)<br>$C_{max}$ 0,80 (0,64; 1,01)<br>$C_{24}$ 0,94 (0,78; 1,12) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Lamivudin + Tenofovirdisoproxil<br>(300 mg Lamivudin als Einzeldosis +<br>245 mg Tenofovirdisoproxil als Einzeldosis,<br>Doravirin 100 mg als Einzeldosis) | ↔ Doravirin<br>AUC 0,96 (0,87; 1,06)<br>$C_{max}$ 0,97 (0,88; 1,07)<br>$C_{24}$ 0,94 (0,83; 1,06)<br><br>↔ Lamivudin<br>AUC 0,94 (0,88; 1,00)<br>$C_{max}$ 0,92 (0,81; 1,05)<br><br>↔ Tenofovir<br>AUC 1,11 (0,97; 1,28)<br>$C_{max}$ 1,17 (0,96; 1,42) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)* | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil |
|---|---|---|
| Immunsuppressiva | | |
| Tacrolimus<br>Sirolimus | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Doravirin<br>↓ Tacrolimus, Sirolimus<br>(Induktion von CYP3A) | Die Blutkonzentrationen von Tacrolimus und Sirolimus sollten überwacht werden, da für diese Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich sein kann. |
| Proteinkinase-Inhibitoren | | |
| Dabrafenib | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil einzunehmen. |
| Verschiedene | | |
| Sorbitollösung (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudin | Einzeldosis Lamivudin als Lösung zum Einnehmen 300 mg<br><br>Lamivudin<br>AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 %<br>$C_{max}$ ↓ 28 %; 52 %; 55 % | Wenn möglich sollte die dauerhafte gemeinsame Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere Polyalkohole mit osmotischer Wirkung enthalten (z. B.: Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) vermieden werden. Wenn eine gemeinsame Anwendung unvermeidbar ist, sollte eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden. |
| Opioidanalgetika | | |
| Methadon (individualisierte Dosierung von 20 – 200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich) | ↓ Doravirin<br>AUC 0,74 (0,61; 0,90)<br>$C_{max}$ 0,76 (0,63; 0,91)<br>$C_{24}$ 0,80 (0,63; 1,03)<br><br>↔ R-Methadon<br>AUC 0,95 (0,90; 1,01)<br>$C_{max}$ 0,98 (0,93; 1,03)<br>$C_{24}$ 0,95 (0,88; 1,03)<br><br>↔ S-Methadon<br>AUC 0,98 (0,90; 1,06)<br>$C_{max}$ 0,97 (0,91; 1,04)<br>$C_{24}$ 0,97 (0,86; 1,10) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Buprenorphin<br>Naloxon | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Buprenorphin<br>↔ Naloxon | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Orale Kontrazeptiva | | |
| Ethinylestradiol 0,03 mg/Levonorgestrel 0,15 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich | ↔ Ethinylestradiol<br>AUC 0,98 (0,94; 1,03)<br>$C_{max}$ 0,83 (0,80; 0,87)<br><br>↑ Levonorgestrel<br>AUC 1,21 (1,14; 1,28)<br>$C_{max}$ 0,96 (0,88; 1,05) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)* | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil |
|---|---|---|
| Norgestimat/Ethinylestradiol | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↔ Norgestimat/Ethinylestradiol | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Psychostimulanzien | | |
| Modafinil | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br><br>Erwartet:<br>↓ Doravirin<br>(Induktion von CYP3A) | Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil einzunehmen. |
| Sedativa/Hypnotika | | |
| Midazolam (2 mg als Einzeldosis, Doravirin 120 mg einmal täglich) | ↓ Midazolam<br>AUC 0,82 (0,70; 0,97)<br>$C_{max}$ 1,02 (0,81; 1,28) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Statine | | |
| Atorvastatin (20 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich) | ↔ Atorvastatin<br>AUC 0,98 (0,90; 1,06)<br>$C_{max}$ 0,67 (0,52; 0,85) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Rosuvastatin<br>Simvastatin | Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil untersucht.<br>Erwartet:<br>↔ Rosuvastatin<br>↔ Simvastatin | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| ↑ Zunahme; ↓ Abnahme; ↔: keine Veränderung<br>KI: Konfidenzintervall.<br>* $AUC_{0-\infty}$ bei Einzeldosen, $AUC_{0-24}$ bei Anwendung einmal täglich. | | |

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Doravirin bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 3 000 Schwangerschaftsausgänge ab dem ersten Trimester), die den Einzelwirkstoff Lamivudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln anwendeten, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 – 1 000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Tenofovirdisoproxil hin.

*Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Anti-retroviral pregnancy registry)*
Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Verläufe von Patientinnen, die während ihrer Schwangerschaft einen antiretroviralen Wirkstoff eingenommen hatten, eingerichtet. Die Ärzte sind aufgefordert, schwangere Patientinnen in dieses Register einzutragen.

Tierexperimentelle Studien zu Doravirin ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Tierexperimentelle Studien zu Tenofovirdisoproxil ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Tierexperimentelle Studien zu Lamivudin zeigten einen Anstieg an frühen embryonalen Todesfällen bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen wurde gezeigt, dass Lamivudin die Plazenta passiert. Lamivudin kann die zelluläre DNA-Replikation hemmen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Delstrigo während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Doravirin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Doravirin in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Lamivudin ist in gestillten Neugeborenen/Säuglingen von behandelten Frauen nachgewiesen worden. Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt wurden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serumkonzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei gestillten Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Lamivudin vor, wenn es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird.

Tenofovir geht in die Muttermilch über. Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Säuglinge hat.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von Delstrigo auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Tierexperimentelle Studien deuten nicht darauf hin, dass Doravirin, Lamivudin oder Tenofovirdisoproxil bei Expositionen, die höher sind als die beim Menschen unter der empfohlenen klinischen Dosis erzielte Exposition, schädliche Wirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Delstrigo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass unter der Behandlung mit Delstrigo Ermüdung, Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Phase-III-Studien mit Doravirin zusammen mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit (4 %) und Kopfschmerzen (3 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen unter Doravirin zusammen mit zwei NRTIs aus den klinischen Phase-III-Studien (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT und DRIVE AHEAD) und aus den Erfahrungen nach Markteinführung sind unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen absteigend nach ihrem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:
sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (≥1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil assoziierten Nebenwirkungen**

| Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
| Selten | pustulöser Ausschlag |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | |
| Gelegentlich | Neutropenie*, Anämie*, Thrombozytopenie* |
| Sehr selten | Erythroblastopenie* |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | |
| Gelegentlich | Hypophosphatämie, Hypokaliämie* |
| Selten | Hypomagnesiämie, Laktatazidose* |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | |
| Häufig | abnorme Träume, Schlaflosigkeit[1] |
| Gelegentlich | Alpträume, Depression[2], Angst[3], Reizbarkeit, Verwirrtheitszustände, Suizidgedanken |
| Selten | Aggression, Halluzinationen, Anpassungsstörungen, Verstimmung, Schlafwandeln |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Häufig | Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit (Somnolenz) |
| Gelegentlich | Aufmerksamkeitsstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Parästhesie, erhöhter Muskeltonus, schlechte Schlafqualität |
| Sehr selten | periphere Neuropathie (oder Parästhesie)* |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Gelegentlich | Hypertonie |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Häufig | Husten*, nasale Symptome* |
| Selten | Dyspnoe, tonsilläre Hypertrophie |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Häufig | Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerz[4], Erbrechen, Flatulenz |

| Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|
| Gelegentlich | Obstipation, Abdominalbeschwerden[5], aufgetriebener Bauch, Dyspepsie, weicher Stuhl[6], Motilitätsstörungen des Darms[7], Pankreatitis* |
| Selten | schmerzhafter Stuhldrang (Tenesmus ani) |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | |
| Selten | hepatische Steatose*, Hepatitis† |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | |
| Häufig | Alopezie*, Ausschlag[8] |
| Gelegentlich | Pruritus |
| Selten | allergische Dermatitis, Rosazea, Angioödem* |
| Nicht bekannt | toxische epidermale Nekrolyse |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| Häufig | Muskelerkrankungen*, Abnahme der Knochenmineraldichte* |
| Gelegentlich | Myalgie, Arthralgie, Rhabdomyolyse*‡, Muskelschwäche*‡ |
| Selten | muskuloskelettale Schmerzen, Osteomalazie (gekennzeichnet durch Knochenschmerzen und selten mit Frakturen als Folge)*, Myopathie* |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | |
| Gelegentlich | erhöhtes Serumkreatinin*, proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom)* |
| Selten | akute Nierenschädigung, Nierenerkrankung, Harnsteinbildung, Nephrolithiasis, akutes Nierenversagen*, Nierenversagen*, akute Nierentubulusnekrose*, Nephritis (auch akute interstitielle Nephritis)*, nephrogener Diabetes insipidus* |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Häufig | Ermüdung (Fatigue), Fieber* |
| Gelegentlich | Asthenie, Unwohlsein |
| Selten | Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Schmerzen, Durst |
| **Untersuchungen** | |
| Häufig | erhöhte Alaninaminotransferase[9] |
| Gelegentlich | erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, erniedrigtes Hämoglobin |
| Selten | erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut |

* Diese Nebenwirkung wurde in den Phase-III-Studien (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) nicht als mit Doravirin assoziiert identifiziert, aber sie basiert auf der Fachinformation (SmPC, Summary of Product Characteristics) von 3TC und/oder TDF. Es wird die höchste Häufigkeitskategorie aus der Fachinformation von 3TC und/oder TDF verwendet.

† Diese Nebenwirkung wurde in den Phase-III-Studien (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT) nicht als mit Doravirin assoziierte Nebenwirkung identifiziert, trat jedoch während der Post-Marketing-Anwendung von Doravirin-haltigen Regimen auf und ist eine in der Fachinformation von 3TC und TDF aufgeführte Nebenwirkung. Die höchste in den Fachinformationen von 3TC und TDF angegebene Häufigkeitskategorie wird verwendet.

‡ Diese Nebenwirkung kann infolge proximaler renaler Tubulopathie auftreten. Ohne Vorliegen dieser Erkrankung wird kein kausaler Zusammenhang mit Tenofovirdisoproxil gesehen.

[1] Schlaflosigkeit umfasst: Schlaflosigkeit, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen.

[2] Depression umfasst: Depression, depressive Verstimmung, endogene (Major) Depression und anhaltende depressive Verstimmung.

[3] Angst umfasst: Angst und generalisierte Angststörung.

[4] Abdominalschmerz umfasst: Abdominalschmerz und Oberbauchschmerzen.

[5] Abdominalbeschwerden umfasst: Abdominalbeschwerden und epigastrische Beschwerden.

[6] Weicher Stuhl umfasst: weicher Stuhl und abnormer Stuhl.

[7] Motilitätsstörungen des Darms umfasst: Motilitätsstörungen des Darms und häufige Darmentleerungen.

[8] Ausschlag umfasst: Ausschlag, makulöses Exanthem, erythematöses Exanthem, generalisierter Ausschlag, makulopapuläres Exanthem, papulöser Ausschlag und Urtikaria.

[9] erhöhte Alaninaminotransferase umfasst: erhöhte Alaninaminotransferase und hepatozelluläre Läsion.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

*Laktatazidose*

Fälle von Laktatazidose wurden bei der Einnahme von Tenofovirdisoproxil allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln berichtet. Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie einer dekompensierten Lebererkrankung oder Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine Laktatazidose auslösen, haben ein erhöhtes Risiko, während der Tenofovirdisoproxilbehandlung eine schwere Laktatazidose zu bekommen, einschließlich tödlicher Verläufe.

*Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCARs)*

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs), wie z. B. toxische epidermale Nekrolyse (TEN), wurden in Verbindung mit Doravirin-haltigen Therapieschemata berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich wurde in einer klinischen Studie mit einem dualen Therapieschema, das Doravirin enthielt, eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil wurde an 45 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit supprimierter Viruslast oder ohne Vorbehandlung bis Woche 48 in einer offenen Studie untersucht (IMPAACT 2014 [Protokoll 027]). Das Sicherheitsprofil bei jugendlichen Patienten war dem von Erwachsenen ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Doravirin

Es gibt keine Informationen über mögliche akute Symptome und Anzeichen einer Überdosierung mit Doravirin.

Lamivudin

Da eine vernachlässigbare Menge Lamivudin mittels (vierstündiger) Hämodialyse, kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse und automatisierter Peritonealdialyse entfernt werden konnte, ist nicht bekannt, ob eine kontinuierliche Hämodialyse im Falle einer Lamivudin-Überdosierung einen klinischen Nutzen bieten würde.

Tenofovirdisoproxil

Tenofovirdisoproxil kann effizient mittels Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ca. 54 % entfernt werden. Nach einer Einzeldosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil wurden im Rahmen einer vierstündigen Hämodialysesitzung ca. 10 % der angewendeten Tenofovir-Dosis entfernt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J05AR24

Wirkmechanismus

*Doravirin*
Doravirin ist ein nicht-nukleosidischer HIV-1-Reverse-Transkriptase-Inhibitor aus der Gruppe der Pyridinone und hemmt die HIV-1-Replikation durch nicht-kompetitive Hemmung der HIV-1 Reverse-Transkriptase (RT). Doravirin hemmt weder die humanen zellulären DNA-Polymerasen α und β noch die mitochondriale DNA-Polymerase γ.

*Lamivudin*
Lamivudin ist ein Nukleosidanalogon. Intrazellulär wird Lamivudin zu seinem aktiven 5'-Triphosphat-Metaboliten, Lamivudintriphosphat (3TC-TP) phosphoryliert.
Der Hauptwirkmechanismus von 3TC-TP ist die Hemmung der RT mittels DNA-Strangabbruch nach Einbau des Nukleotidanalogons in die DNA.

*Tenofovirdisoproxil*
Tenofovirdisoproxil ist ein azyklisches nukleosidisches Phosphonat-Diesteranalogon zu Adenosinmonophosphat. Tenofovirdisoproxil muss zunächst durch Diesterhydrolyse in Tenofovir umgewandelt und anschließend durch zelluläre Enzyme zu Tenofovirdiphosphat phosphoryliert werden. Tenofovirdiphosphat hemmt die Aktivität der HIV-1-RT, indem es mit deren natürlichem Substrat Desoxyadenosin-5'-triphosphat konkurriert und nach dem Einbau in die DNA zum DNA-Strangabbruch führt. Tenofovirdiphosphat ist ein schwacher Hemmer der Säugetier-DNA-Polymerasen α und β und der mitochondrialen DNA-Polymerase γ.

Antivirale Aktivität in Zellkultur

*Doravirin*
Doravirin zeigte eine $EC_{50}$ von 12,0 ± 4,4 nM gegen Wildtyp-Laborstämme von HIV-1, wenn es in Anwesenheit von 100 % norma-

lem Humanserum unter Verwendung von MT4-GFP-Reporterzellen getestet wurde. Doravirin zeigte antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum an HIV-1-Primärisolaten (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), mit $EC_{50}$ von 1,2 – 10,0 nM. In Kombination mit Lamivudin und Tenofovirdisoproxil war die antivirale Aktivität von Doravirin nicht antagonistisch.

*Lamivudin*
Die antivirale Aktivität von Lamivudin gegen HIV-1 wurde mittels Standard-Sensibilitätsassays in einer Vielzahl von Zelllinien untersucht, darunter Monozyten und mononukleäre Zellen im peripheren Blut (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMCs). Die $EC_{50}$-Werte lagen im Bereich von 0,003 – 15 µM (1 µM = 0,23 µg/ml). Die medianen $EC_{50}$-Werte von Lamivudin betrugen bei HIV-1 der Kladen A – G bzw. bei Viren der Gruppe O (n = 3, außer Klade B mit n = 2) 60 nM (Spanne: 20 – 70 nM), 35 nM (Spanne: 30 – 40 nM), 30 nM (Spanne: 20 – 90 nM), 20 nM (Spanne: 3 – 40 nM), 30 nM (Spanne: 1 – 60 nM), 30 nM (Spanne: 20 – 70 nM), 30 nM (Spanne: 3 – 70 nM) bzw. 30 nM (Spanne: 20 – 90 nM). Zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion verwendetes Ribavirin (50 µM) verminderte die Anti-HIV-1-Aktivität von Lamivudin in MT-4-Zellen um das 3,5-Fache.

*Tenofovirdisoproxil*
Die antivirale Aktivität von Tenofovir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde in T-lymphoblastischen Zelllinien, primären Monozyten/Makrophagen und peripheren Lymphozyten untersucht. Die $EC_{50}$-Werte von Tenofovir lagen im Bereich von 0,04 – 8,5 µM. Tenofovir zeigte in Zellkulturen antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Kladen A, B, C, D, E, F, G und O (die $EC_{50}$ lag im Bereich von 0,5 – 2,2 µM).

Resistenz

*In Zellkultur*

*Doravirin*
Ausgehend von Wildtyp-HIV-1 unterschiedlichen Ursprungs und unterschiedlicher Subtypen sowie von NNRTI-resistentem HIV-1 wurden in Zellkultur doravirinresistente Stämme selektiert. Unter anderem wurde das Auftreten folgender Aminosäuresubstitutionen in der RT beobachtet: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L und Y318F. Die Substitutionen V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L und Y318F führten zu 3,4-fachen bis 70-fachen Verringerungen der Empfindlichkeit gegenüber Doravirin. Y318F in Kombination mit V106A, V106M, V108I oder F227C führte zu größeren Verringerungen der Empfindlichkeit gegenüber Doravirin als Y318F allein, welches zu einer 10-fachen Verringerung der Empfindlichkeit gegenüber Doravirin führte. Häufige NNRTI-Resistenzmutationen (K103N, Y181C) wurden *in vitro* nicht beobachtet. V106A (führt zu einer etwa 19-fachen Änderung) trat als initiale Substitution im Virussubtyp B auf, und V106A oder M in den Virussubtypen A und C. Daraufhin trat F227(L/C/V) oder L234I zusätzlich zu den V106 Substitutionen auf (doppelte Mutanten ergeben eine Veränderung über das 100-Fache).

*Lamivudin*
Lamivudinresistente Varianten von HIV-1 sind in Zellkultur und bei Patienten, die mit Lamivudin behandelt wurden, selektiert worden. Die Genotypisierung zeigte, dass die Resistenz auf eine spezifische Aminosäuresubstitution in Codon 184 der RT von HIV-1 zurückzuführen ist, bei der Methionin entweder durch Isoleucin oder Valin ersetzt wurde (M184V/I).

*Tenofovirdisoproxil*
Durch Tenofovir selektierte HIV-1-Isolate exprimierten eine K65R-Substitution in der HIV-1-RT und zeigten eine um das 2- bis 4-Fache verminderte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir. Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-RT selektiert, die zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir führt.

*In klinischen Studien*

*Therapienaive erwachsene Patienten*
*Doravirin*
In den Phase-III-Studien, DRIVE-FORWARD und DRIVE-AHEAD, waren für therapienaive Patienten (n = 747) folgende NNRTI Substitutionen unter den Ausschlusskriterien: 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.

Das Neuauftreten der folgenden Resistenzen wurde in einer Resistenzanalyse einer Untergruppe (Patienten mit einer HIV-1 RNA > 400 Kopien/ml bei virologischem Versagen oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie und vorliegenden Resistenzdaten) beobachtet.

**Tabelle 3: Resistenzentwicklung bis Woche 96 in der Gruppe mit protokolldefiniertem virologischen Versagen und der Gruppe mit vorzeitigem Ausscheiden**

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|---|---|---|---|---|
| | Doravirin + NRTIs* (383) | DRV + r + NRTIs* (383) | Doravirin/TDF/3TC (364) | EFV/TDF/FTC (364) |
| Erfolgreicher Genotyp, n | 15 | 18 | 32 | 33 |

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|---|---|---|---|---|
| | Doravirin + NRTIs* (383) | DRV + r + NRTIs* (383) | Doravirin/TDF/3TC (364) | EFV/TDF/FTC (364) |
| Genotypische Resistenz gegen Doravirin oder Kontrolle (DRV oder EFV) | 2 (Doravirin) | 0 (DRV) | 8 (Doravirin) | 14 (EFV) |
| NRTI Hintergrundtherapie | 2† | 0 | 6 | 5 |
| nur M184I/V | 2 | 0 | 4 | 4 |
| nur K65R | 0 | 0 | 1 | 0 |
| K65R + M184I/V | 0 | 0 | 1 | 1 |
| * NRTIs in der Doravirin-Gruppe: FTC/TDF (333) oder ABC/3TC (50); NRTIs in der DRV + r Gruppe: FTC/TDF (335) oder ABC/3TC (48)<br>† Die Patienten erhielten FTC/TDF<br>ABC = Abacavir, FTC = Emtricitabin, DRV = Darunavir, r = Ritonavir | | | | |

Die aufgetretenen Doravirin-assoziierten Resistenzsubstitutionen in der RT umfassten eine oder mehrere der folgenden: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R und Y318Y/F.

*Vorbehandelte erwachsene Patienten mit supprimierter Viruslast*
In die DRIVE-SHIFT-Studie waren vorbehandelte Patienten ohne Therapieversagen in der Vorgeschichte eingeschlossen, deren Viruslast supprimiert war (N = 670) (siehe Abschnitt „Klinische Erfahrung"). Patienten, die von einer Proteaseinhibitor- oder Integraseinhibitor-basierten Therapie umgestellt wurden, durften als Einschlusskriterium keine dokumentierte genotypische Resistenz (vor Start der initialen Therapie) gegen Doravirin, Lamivudin oder Tenofovir aufweisen. Ausgeschlossen davon waren die oben genannten NNRTI-Substitutionen (DRIVE-FORWARD und DRIVE-AHEAD), mit Ausnahme der RT-Substitutionen K103N, G190A und Y181C (in DRIVE-SHIFT akzeptiert). Eine Dokumentation der genotypischen Resistenz vor Behandlung war nicht für Patienten erforderlich, die von einer NNRTI-basierten Ausgangstherapie umgestellt wurden.

In der klinischen Studie DRIVE-SHIFT kam es zu keiner genotypischen oder phänotypischen Resistenz gegenüber Doravirin, Lamivudin oder Tenofovirdisoproxil, weder während der initialen 48 Wochen (unmittelbare Umstellung, N = 447) noch während der 24 Wochen (verzögerte Umstellung, N = 209) der Therapie mit Delstrigo. Ein Patient entwickelte die RT-Mutation M184M/I sowie eine phänotypische Resistenz gegenüber Lamivudin und Emtricitabin während der Behandlung mit der Ausgangstherapie. Bei keinem der 24 Patienten (11 in der Gruppe mit unmittelbarer Umstellung, 13 in der Gruppe mit verzögerter Umstellung) mit bereits vorliegenden NNRTI-Mutationen (RT K103N, G190A oder Y181C) kam es bis Woche 48 oder dem Zeitpunkt des Therapieabbruchs zu einem virologischen Versagen.

*Kinder und Jugendliche*
In der klinischen Studie IMPAACT 2014 (Protokoll 027) erfüllte kein Studienteilnehmer, der zu Baseline virologisch supprimiert war, die Kriterien für eine Resistenzanalyse. Ein nicht vorbehandelter Studienteilnehmer entsprach den Kriterien des Protokolls für virologisches Versagen (definiert als 2 aufeinanderfolgende HIV-1-RNA Plasmatestergebnisse ≥ 200 Kopien/ml in oder nach Woche 24) und wurde hinsichtlich einer Resistenzentwicklung ausgewertet; es wurde weder das Entstehen einer genotypischen noch einer phänotypischen Resistenz gegenüber Doravirin, Lamivudin oder Tenofovir festgestellt.

Kreuzresistenz

Es wurden keine signifikanten Kreuzresistenzen von doravirinresistenten HIV-1-Varianten gegen Lamivudin/Emtricitabin oder Tenofovir oder von lamivudin- oder tenofovirresistenten Varianten gegen Doravirin nachgewiesen.

*Doravirin*
Doravirin wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit NNRTI-Resistenz (K103N n = 7, G190A n = 1) untersucht; alle Patienten lagen bei < 40 Kopien/ml in Woche 48. Ein Cut-off für eine Verminderung der Sensibilität durch mehrere NNRTI-Substitutionen, welcher mit einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit assoziiert ist, wurde nicht bestimmt.

HIV-1-Laborstämme, die die häufigen NNRTI-assoziierten Substitutionsmutationen K103N, Y181C oder K103N/Y181C in der RT tragen, zeigen bei Testung in Anwesenheit von 100 % normalem Humanserum im Vergleich zum Wildtyp-Virus eine um weniger als das 3-Fache verringerte Sensibilität gegenüber Doravirin. In *In-vitro*-Studien konnte Doravirin die folgenden NNRTI-assoziierten Substitutionen unter klinisch relevanten Konzentrationen supprimieren: Mutanten K103N, Y181C und G190A.

Ein Panel von 96 unterschiedlichen klinischen Isolaten mit NNRTI-assoziierten Mutationen wurde in Anwesenheit von 10 % fetalem Rinderserum auf Sensibilität gegenüber Doravirin getestet. Klinische Isolate mit Substitution Y188L oder mit Substitutionen an V106 in Kombination mit A98G, H221Y, P225H, F227C oder Y318F zeigten eine um mehr als das 100-Fache verringerte Sensibilität gegenüber Doravirin. Weitere Substitutionen führten zu einer Veränderung um das 5 – 10-Fache (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Die klinische Relevanz einer 5 – 10-fachen Verringerung der Sensibilität ist nicht bekannt.

Unter der Therapie auftretende, mit einer Doravirinresistenz assoziierte Substitutionen können eine Kreuzresistenz gegenüber Efavirenz, Rilpivirin, Nevirapin und Etravirin vermitteln. Von den 8 Patienten, die in den pivotalen Studien eine hochgradige Doravirinre-

sistenz entwickelten, zeigten im PhenoSense-Assay von Monogram 6 Patienten eine phänotypische Resistenz gegenüber Efavirenz und Nevirapin, 3 Patienten gegenüber Rilpivirin und 3 Patienten eine partielle Resistenz gegenüber Etravirin.

*Lamivudin*
Bei NRTIs sind Kreuzresistenzen beobachtet worden. Die lamivudinresistenzassoziierte Substitution M184I/V verleiht auch eine Resistenz gegenüber Emtricitabin. Lamivudinresistente HIV-1-Mutanten waren zudem kreuzresistent gegenüber Didanosin (ddI). Bei einigen Patienten, die mit Zidovudin plus Didanosin behandelt wurden, sind Isolate mit Resistenz gegenüber mehreren RT-Inhibitoren, darunter Lamivudin, aufgetreten.

*Tenofovirdisoproxil*
Bei NRTIs sind Kreuzresistenzen beobachtet worden. Die durch Tenofovir selektierte Substitution K65R in der RT von HIV-1 wurde auch bei einigen HIV-1-infizierten Patienten, die mit Abacavir oder Didanosin behandelt wurden, selektiert. HIV-1-Isolate mit Substitution K65R zeigten zudem eine verminderte Sensibilität gegenüber Emtricitabin und Lamivudin. Daher können bei Patienten, deren Virus die Substitution K65R trägt, Kreuzresistenzen gegen diese NRTIs auftreten. Die klinisch durch Tenofovirdisoproxil selektierte Substitution K70E führt zu einer verringerten Sensibilität gegenüber Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir. HIV-1-Isolate von Patienten (n = 20), deren HIV-1 im Mittel 3 zidovudinassoziierte Aminosäuresubstitutionen in der RT exprimierte (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F oder K219Q/E/N), zeigten eine um das 3,1-Fache verminderte Sensibilität gegenüber Tenofovir. Patienten, bei denen das Virus in der RT die Substitution L74V ohne zidovudinresistenzassoziierte Substitutionen exprimierte (n = 8), zeigten ein vermindertes Ansprechen auf Tenofovirdisoproxil. Es gibt nur begrenzte Daten zu Patienten, bei denen HIV-1 in der RT die Substitution Y115F (n = 3), die Substitution Q151M (n = 2) oder eine Insertion an T69 (n = 4) exprimierte; alle diese Patienten zeigten in klinischen Prüfungen ein vermindertes Ansprechen.

Klinische Erfahrung

*Therapienaive erwachsene Patienten*
Die Wirksamkeit von Doravirin beruht auf den Auswertungen der 96-Wochen-Daten aus zwei randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktivkontrollierten Phase-III-Studien (DRIVE-FORWARD und DRIVE-AHEAD) bei nicht mit antiretroviralen Arzneimitteln vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten (n = 1.494). Siehe die NNRTI-Substitutionen im Abschnitt zu Resistenz, die Teil der Ausschlusskriterien waren.

In der Studie DRIVE-FORWARD wurden 766 Patienten randomisiert und erhielten mindestens 1 Dosis Doravirin 100 mg einmal täglich oder Darunavir+Ritonavir 800+100 mg einmal täglich, jeweils in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) oder Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) je nach Ermessen des Prüfarztes. Zu Baseline betrug das mediane Alter der Patienten 33 Jahre (Bereich von 18 bis 69 Jahre); 86 % hatten eine $CD4^+$-T-Zellzahl > 200 Zellen/$mm^3$, 84 % waren männlich, 27 % hatten keine weiße Hautfarbe, 4 % waren mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus ko-infiziert, 10 % hatten AIDS in der Anamnese, 20 % hatten HIV-1-RNA > 100 000 Kopien/ml, 13 % erhielten ABC/3TC und 87 % erhielten FTC/TDF; diese Merkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Studie DRIVE-AHEAD wurden 728 Patienten randomisiert und erhielten mindestens 1 Dosis Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) oder Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (EFV/FTC/TDF) einmal täglich. Zu Baseline betrug das mediane Alter der Patienten 31 Jahre (Bereich von 18 bis 70 Jahre); 85 % waren männlich, 52 % hatten keine weiße Hautfarbe, 3 % waren mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus ko-infiziert, 14 % hatten AIDS in der Anamnese, 21 % hatten HIV-1-RNA > 100 000 Kopien/ml und 12 % hatten eine $CD4^+$-T-Zellzahl < 200 Zellen/$mm^3$; diese Merkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Woche-48- und Woche-96-Ergebnisse aus den Studien DRIVE-FORWARD und DRIVE-AHEAD sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die auf Doravirin basierten Therapieschemata zeigten über alle demographischen und prognostischen Baselinefaktoren hinweg eine konsistente Wirksamkeit.

**Tabelle 4: Wirksamkeitsansprechen (< 40 Kopien/ml, Snapshot-Ansatz) in den pivotalen Studien**

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|---|---|---|---|---|
| | DOR + 2 NRTIs (383) | DRV + r + 2 NRTIs (383) | DOR/3TC/TDF (364) | EFV/FTC/TDF (364) |
| Woche 48 | 83 % | 79 % | 84 % | 80 % |
| Unterschied (95 % KI) | 4,2 % (−1,4 %; 9,7 %) | | 4,1 % (−1,5 %; 9,7 %) | |
| Woche 96* | 72 % (N = 379) | 64 % (N = 376) | 76 % (N = 364) | 73 % (N = 364) |
| Unterschied (95 % KI) | 7,6 % (1,0 %; 14,2 %) | | 3,3 % (−3,1 %; 9,6 %) | |
| **Ergebnisse zu Woche 48 (< 40 Kopien/ml) nach Baselinefaktoren** | | | | |
| HIV-1 RNA Kopien/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-Zellzahl, Zellen/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 %) |
| NRTI-Hintergrundtherapie | | | | |
| TDF/FTC | 276/316 (87 %) | 267/312 (86 %) | NA | |

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|---|---|---|---|---|
| | DOR + 2 NRTIs (383) | DRV + r + 2 NRTIs (383) | DOR/3TC/TDF (364) | EFV/FTC/TDF (364) |
| ABC/3TC | 43/48 (90 %) | 36/43 (84 %) | | |
| Viraler Subtyp | | | | |
| B | 222/254 (87 %) | 219/255 (86 %) | 194/222 (87 %) | 199/226 (88 %) |
| Nicht-B | 97/110 (88 %) | 84/100 (84 %) | 109/122 (89 %) | 91/105 (87 %) |
| Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl zu Baseline | | | | |
| Woche 48 | 193 | 186 | 198 | 188 |
| Woche 96 | 224 | 207 | 238 | 223 |

* In Woche 96 wurden bestimmte Patienten mit fehlenden Daten zur HIV-1 RNA von der Analyse ausgeschlossen.

*Vorbehandelte erwachsene Patienten mit supprimierter Viruslast*
Die Wirksamkeit einer Therapieumstellung von einer Ausgangstherapie mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren in Kombination mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-geboosterten Proteasehemmer, Cobicistat-geboostertem Elvitegravir oder einem NNRTI auf Delstrigo wurde in einer randomisierten, offenen Studie (DRIVE-SHIFT) bei HIV-1 infizierten, vorbehandelten Erwachsenen, deren Viruslast supprimiert war, untersucht. Die Viruslast der Patienten musste unter dem bestehenden Therapieregime mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss supprimiert sein (HIV-1 RNA < 40 Kopien/ml), ohne ein Therapieversagen in der Krankengeschichte und ohne dokumentierte RT-Substitutionen, die zu Resistenzen gegenüber Doravirin, Lamivudin und Tenofovir führen (siehe Abschnitt „Resistenz"). Die Patienten wurden randomisiert entweder gleich zu Studienbeginn auf Delstrigo umgestellt [N = 447, Gruppe mit unmittelbarer Umstellung, Immediate Switch Group (ISG)], oder sie behielten ihre Ausgangstherapie bis Woche 24 bei und wurden dann auf Delstrigo umgestellt [N = 223, Gruppe mit verzögerter Umstellung, Delayed Switch Group (DSG)]. Zu Baseline betrug das mediane Alter der Studienteilnehmer 43 Jahre, 16 % waren weiblich und 24 % hatten keine weiße Hautfarbe.

In der DRIVE-SHIFT-Studie wurde gezeigt, dass eine unmittelbare Umstellung auf Delstrigo zu Woche 48 einer Fortführung der Ausgangstherapie bis Woche 24 nicht unterlegen war, definiert durch den Anteil der Patienten mit einer HIV-1 RNA < 40 Kopien/ml. Die Behandlungsergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. In Studienwoche 24 wurden zwischen beiden Behandlungsgruppen konsistente Ergebnisse beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsansprechen (< 40 Kopien/ml, Snapshot-Ansatz) in der DRIVE-SHIFT-Studie

| Ergebnis | Delstrigo Einmal täglich ISG Woche 48 N = 447 | Ausgangstherapie DSG Woche 24 N = 223 |
|---|---|---|
| HIV-1 RNA < 40 Kopien/ml | 90 % | 93 % |
| ISG-DSG, Unterschied (95 % KI)* | −3,6 % (−8,0 %; 0,9 %) | |
| Anteil (%) der Patienten mit einer HIV-1 RNA < 40 Kopien/ml nach Ausgangstherapie | | |
| Ritonavir- oder Cobicistat-geboosterter PI | 280/316 (89 %) | 145/156 (93 %) |
| Cobicistat-geboostertes Elvitegravir | 23/25 (92 %) | 11/12 (92 %) |
| NNRTI | 98/106 (92 %) | 52/55 (95 %) |
| Anteil (%) von Patienten mit einer HIV-1 RNA < 40 Kopien/ml nach Ausgangswerten für $CD4^+$ T-Zellzahl (Zellen/$mm^3$) | | |
| < 200 Zellen/$mm^3$ | 10/13 (77 %) | 3/4 (75 %) |
| ≥ 200 Zellen/$mm^3$ | 384/426 (90 %) | 202/216 (94 %) |
| HIV-1 RNA ≥ 40 Kopien/ml† | 3 % | 4 % |
| Keine virologischen Daten im Zeitfenster | 8 % | 3 % |
| Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder Tod‡ | 3 % | 0 |
| Studienabbruch aus anderen Gründen§ | 4 % | 3 % |
| Studie fortgesetzt, aber fehlende Daten im Zeitfenster | 0 | 0 |

* Das 95 % KI für die Behandlungsunterschiede wurde mit der Mantel-Haenszel-Methode nach Stratum adjustiert.
† Umfasst Patienten, welche die Behandlung oder die Studie aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder Wirksamkeitsverlusts der Therapie vor Woche 48 für ISG oder vor Woche 24 für DSG abbrachen, und Patienten mit einer HIV-1 RNA ≥ 40 Kopien/ml im Zeitfenster von 48 Wochen für ISG und im Zeitfenster von 24 Wochen für DSG.
‡ Umfasst Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder Tod die Studie abbrachen, wenn dies dazu führte, dass keine virologischen Daten im spezifizierten Zeitfenster vorlagen.
§ Andere Gründe umfassen: ohne Verlaufskontrolle, Non-Compliance mit der Studienbehandlung, Entscheidung des Prüfarztes, Protokollabweichung, Studienabbruch auf Wunsch des Patienten.
Ausgangstherapie = Ritonavir- oder Cobicistat-geboosterter Proteasehemmer (insbesondere Atazanavir, Darunavir oder Lopinavir), Cobicistat-geboostertes Elvitegravir, oder NNRTI (insbesondere Efavirenz, Nevirapin oder Rilpivirin), jeweils mit 2 NRTIs angewendet.

Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

In der Studie DRIVE-AHEAD war der Anteil an Patienten, welche die Studie bis Woche 48 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, in der Gruppe unter Delstrigo niedriger (3 %) als in der Gruppe unter EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF wurde in einer offenen, einarmigen Studie an HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren untersucht (IMPAACT 2014 [Protokoll 027]).

Zu Baseline betrug das mediane Alter der Studienteilnehmer 15 Jahre (Bereich: 12 bis 17), 58 % waren weiblich, 78 % waren asiatischer Herkunft und 22 % waren Schwarz. Die mediane $CD4^+$ T-Zell Zahl betrug 713 Zellen pro $mm^3$ (Bereich: 84 bis 1.397). Nach der Umstellung auf DOR/3TC/TDF waren 95 % (41/43) der virologisch supprimierten Studienteilnehmer auch in Woche 24 weiterhin supprimiert (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und 93 % (40/43) blieben in Woche 48 supprimiert (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Delstrigo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Einzeldosisanwendung einer Tablette Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil bei gesunden Probanden (N = 24) im nüchternen Zustand ergab vergleichbare Expositionen gegenüber Doravirin, Lamivudin und Tenofovir wie die Anwendung von Doravirin als Tablette (100 mg) plus Lamivudin als Tablette (300 mg) plus Tenofovirdisoproxil als Tablette (245 mg). Die Anwendung einer Einzeldosis Delstrigo als Tablette zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit bei gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der $C_{24}$ von Doravirin um 26 %, während die AUC und $C_{max}$ nicht signifikant beeinflusst wurden. Die $C_{max}$ von Lamivudin nahm um 19 % nach einer fettreichen Mahlzeit ab, während die AUC nicht signifikant beeinflusst wurde. Die $C_{max}$ von Tenofovir nahm nach einer fettreichen Mahlzeit um 12 % ab, die AUC stieg um 27 % an. Diese Abweichungen in der Pharmakokinetik sind nicht klinisch relevant.

*Doravirin*
Die Pharmakokinetik von Doravirin wurde bei gesunden Probanden und HIV-1-infizierten Patienten untersucht. Die Pharmakokinetik von Doravirin ist bei gesunden Probanden und HIV-1-infizierten Patienten vergleichbar. Der Steady State wurde in der Regel bis Tag 2 bei einmal täglicher Dosierung erreicht, mit Kumulationsfaktoren von 1,2 bis 1,4 für die $AUC_{0-24}$, die $C_{max}$ und die $C_{24}$. Die auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung basierende Pharmakokinetik von Doravirin im Steady State nach Anwendung von 100 mg einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten ist unten aufgeführt.

| Parameter<br>GM (% VK) | $AUC_{0-24}$<br>µg•h/ml | $C_{max}$<br>µg/ml | $C_{24}$<br>µg/ml |
|---|---|---|---|
| Doravirin 100 mg einmal täglich | 16,1 (29) | 0,962 (19) | 0,396 (63) |
| GM: geometrischer Mittelwert; % VK: geometrischer Variationskoeffizient. | | | |

Resorption

Bei oraler Anwendung sind die Plasmaspitzenspiegel 2 Stunden nach der Anwendung erreicht. Doravirin als 100-mg-Tablette hat eine geschätzte absolute Bioverfügbarkeit von ca. 64 %.

Verteilung

Basierend auf der Gabe einer intravenösen Mikrodosis beträgt das Verteilungsvolumen von Doravirin 60,5 l. Doravirin liegt zu ca. 76 % an Plasmaproteine gebunden vor.

Biotransformation

Basierend auf *In-vitro*-Daten wird Doravirin hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt.

Elimination

*Doravirin*
Doravirin hat eine terminale Halbwertzeit ($t_{1/2}$) von ca. 15 Stunden. Doravirin wird hauptsächlich über den oxidativen über CYP3A4 vermittelten Stoffwechsel eliminiert. Eine biliäre Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs kann zur Elimination von Doravirin beitragen, aber es ist nicht zu erwarten, dass dieser Eliminationsweg von entscheidender Bedeutung ist. Die Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff über den Harn ist gering.

*Lamivudin*
Nach oraler Anwendung wird Lamivudin schnell resorbiert und umfassend verteilt. Nach oraler Mehrfachdosisanwendung von Lamivudin 300 mg einmal täglich über 7 Tage bei 60 gesunden Probanden betrug die $C_{max}$ im Steady State ($C_{max,ss}$) 2,04 ± 0,54 µg/ml (Mittelwert ± Standardabweichung) und die AUC über 24 h im Steady State ($AUC_{24,ss}$) 8,87 ± 1,83 µg•h/ml. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Ungefähr 71 % einer intravenösen Dosis Lamivudin können als unveränderter Wirkstoff im Harn wiedergefunden werden. Die Metabolisierung von Lamivudin ist ein Eliminationsweg von geringer Bedeutung. Beim Menschen ist als einziger Metabolit das Trans-Sulfoxid bekannt (ca. 5 % einer oralen Dosis nach 12 h). In den meisten Einzeldosisstudien bei HIV-1-infizierten Patienten, oder gesunden Probanden mit Serumprobenentnahme über 24 h nach der Anwendung, betrug die beobachtete

mittlere Eliminationshalbwertzeit ($t_{1/2}$) 5 – 7 h. Bei HIV-1-infizierten Patienten betrug die Gesamt-Clearance 398,5 ± 69,1 ml/min (Mittelwert ± Standardabweichung).

*Tenofovirdisoproxil*
Nach oraler Einzeldosisanwendung von Tenofovirdisoproxil 245 mg bei HIV-1-infizierten Patienten unter Nahrungskarenz war die $C_{max}$ in 1 h erreicht. Die $C_{max}$ betrug 0,30 ± 0,09 µg/ml und die AUC 2,29 ± 0,69 µg•h/ml. Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofovirdisoproxil beträgt bei Patienten unter Nahrungskarenz ca. 25 %. Im Bereich von 0,01 – 25 µg/ml binden *in vitro* weniger als 0,7 % von Tenofovir an humane Plasmaproteine. Ungefähr 70 – 80 % einer intravenösen Dosis Tenofovir können innerhalb von 72 h nach der Anwendung als unveränderter Wirkstoff im Harn wiedergefunden werden. Tenofovir wird über eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion eliminiert, mit einer renalen Ausscheidung von 243,5 ± 33,3 ml/min (Mittelwert ± Standardabweichung) bei Erwachsenen mit einer Kreatinin-Clearance von > 80 ml/min. Nach oraler Anwendung beträgt die terminale Halbwertzeit von Tenofovir ca. 12 bis 18 h. *In-vitro*-Studien zeigten, dass weder Tenofovir noch Tenofovirdisoproxil Substrate für das CYP450-Enzymsystem sind.

Nierenfunktionsstörung

*Doravirin*
Die renale Elimination von Doravirin ist gering. In einer Studie, in der 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit 8 Patienten ohne Nierenfunktionsstörung verglichen wurden, war die Doravirin-Exposition nach Einzeldosisanwendung 31 % höher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. In einer populationspharmakokinetischen Analyse, die auch Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 17 und 317 ml/min einschloss, hatte die Nierenfunktion keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Doravirin. Bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Doravirin wurde weder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz noch bei dialysepflichtigen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

*Lamivudin*
Studien mit Lamivudin zeigten, dass die Plasmakonzentrationen (AUC) bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung infolge der verminderten Clearance erhöht sind. Aufgrund der Lamivudindaten wird Delstrigo nicht für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min empfohlen.

*Tenofovirdisoproxil*
Die pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir wurden nach der Anwendung einer Einzeldosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil bei 40 nicht-HIV-infizierten Erwachsenen mit einer Nierenfunktionsstörung unterschiedlichen Grades untersucht. Der Grad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand des Ausgangswertes der Kreatinin-Clearance definiert (normale Nierenfunktion Kreatinin-Clearance > 80 ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung Kreatinin-Clearance 50 – 79 ml/min, moderate Nierenfunktionsstörung Kreatinin-Clearance 30 – 49 ml/min, schwere Nierenfunktionsstörung Kreatinin-Clearance 10 – 29 ml/min). Im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion stieg die mittlere (% VK) Tenofovirexposition von 2.185 (12 %) ng•h/ml bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance > 80 ml/min auf 3.064 (30 %) ng•h/ml bei Personen mit leichter Nierenfunktionsstörung, auf 6.009 (42 %) ng•h/ml bei Personen mit moderater Nierenfunktionsstörung und auf 15.985 (45 %) ng•h/ml bei Personen mit schwerer Nierenfunktionsstörung an.

Die Pharmakokinetik von Tenofovir bei nicht-dialysepflichtigen Erwachsenen mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min und bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, die mit Peritoneal- oder anderen Dialyseformen behandelt werden, wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

*Doravirin*
Doravirin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (als Child-Pugh-Stadium B hauptsächlich über erhöhte Enzephalopathie- und Aszites-Scores klassifiziert) mit 8 Patienten ohne Leberfunktionsstörung verglichen wurden, gab es keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Doravirin. Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Doravirin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.2).

*Lamivudin*
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lamivudin sind bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung bestimmt worden. Die pharmakokinetischen Parameter wurden durch eine abnehmende Leberfunktion nicht verändert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lamivudin bei Vorliegen einer dekompensierten Lebererkrankung sind nicht erwiesen.

*Tenofovirdisoproxil*
Die Pharmakokinetik von Tenofovir nach einer Dosis Tenofovirdisoproxil 245 mg ist bei nicht HIV-infizierten Probanden mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung untersucht worden. Zwischen Patienten mit Leberfunktionsstörung und Probanden ohne Leberfunktionsstörung zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofovir.

Kinder und Jugendliche

Die mittleren Doravirin-Expositionen von 54 jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg, die Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil in der Studie IMPAACT 2014 (Protokoll 027) erhielten, waren ähnlich denen von Erwachsenen nach der Anwendung von Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil. Die

Lamivudin- und Tenofovir-Expositionen von jugendlichen Studienteilnehmern waren nach der Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil ähnlich denen von Erwachsenen nach der Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Steady-State Pharmakokinetik von Doravirin, Lamivudin und Tenofovir nach Anwendung von Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil bei HIV-infizierten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg**

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

* Dargestellt als geometrischer Mittelwert (% VK: geometrischer Variationskoeffizient)
†Aus einer populationspharmakokinetischen Studienanalyse (n = 54)
‡ Aus einer intensiven PK-Analyse (n = 10)
Abkürzungen: AUC = area under the time concentration curve/Fläche unter der Zeitkonzentrationskurve; $C_{max}$ = maximale Konzentration; $C_{24}$ = Konzentration nach 24 Stunden

Ältere Patienten
Obwohl nur eine begrenzte Anzahl von Patienten ≥ 65 Jahren (n = 36) in die klinischen Studien eingeschlossen wurde, zeigten sich zwischen Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren und Patienten mit einem Alter von weniger als 65 Jahren weder in einer Phase-I-Studie noch in einer populationspharmakokinetischen Analyse klinisch relevante Unterschiede bezüglich der Pharmakokinetik von Doravirin. Die Pharmakokinetik von Lamivudin und Tenofovir ist bei Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren nicht untersucht worden. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Geschlecht
Zwischen Männern und Frauen zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Pharmakokinetik von Doravirin, Lamivudin und Tenofovir.

Ethnische Zugehörigkeit

*Doravirin*
Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse zu Doravirin bei Probanden und HIV-1-infizierten Patienten zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit bezüglich der Pharmakokinetik von Doravirin.

*Lamivudin*
Es gibt keine signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede aufgrund der ethnischen Abstammung bezüglich der Pharmakokinetik von Lamivudin.

*Tenofovirdisoproxil*
Die Zahl der Patienten, deren Hautfarbe nicht weiß war oder die anderer ethnischer Zugehörigkeit waren, reichte nicht aus, um zwischen diesen Populationen potenzielle pharmakokinetische Unterschiede nach der Anwendung von Tenofovirdisoproxil adäquat zu ermitteln.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

*Doravirin*
Reproduktionsstudien zu peroral verabreichtem Doravirin sind bei Ratten und Kaninchen mit Expositionen durchgeführt worden, die ungefähr das 9-Fache (Ratten) bzw. 8-Fache (Kaninchen) der Exposition betrugen, die beim Menschen unter der empfohlenen Dosis (*Recommended Human Dose*, RHD) erzielt wird, und haben keine Auswirkungen auf die embryofetale (Ratten und Kaninchen) oder prä-/postnatale (Ratten) Entwicklung ergeben. Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten, dass Doravirin über die Plazenta zum Fetus gelangt, mit fetalen Plasmakonzentrationen von bis zu 40 % (Kaninchen) bzw. 52 % (Ratten) der maternalen Konzentrationen an Gestationstag 20.

Nach der peroralen Anwendung ging Doravirin bei Ratten während der Laktation in die Milch über, mit Milchkonzentrationen, die ungefähr das 1,5-Fache der maternalen Plasmakonzentrationen betrugen.

*Lamivudin*
Lamivudin war in tierexperimentellen Studien nicht teratogen, allerdings gab es bei relativ niedrigen systemischen Expositionen, die mit den beim Menschen erreichten, vergleichbar waren, Hinweise auf einen Anstieg der frühen embryonalen Todesfälle bei Kaninchen. Ein vergleichbarer Effekt wurde bei Ratten trotz sehr hoher systemischer Exposition nicht beobachtet.

*Tenofovirdisoproxil*
Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Paarungs-, Fertilitäts-, Trächtigkeits-

oder fetale Parameter. Allerdings führte Tenofovirdisoproxil in maternaltoxischen Dosierungen in einer peri-/postnatalen Toxizitätsstudie zu einer Abnahme des Lebensfähigkeit-Index und des Gewichts der Jungtiere.

Kanzerogenese

*Doravirin*
Studien zur Langzeitkanzerogenität bei peroraler Gabe von Doravirin bei Mäusen und Ratten ergaben bei geschätzten Expositionen, die das bis zu 6-Fache (Mäuse) bzw. 7-Fache (Ratten) der Exposition betrugen, die beim Menschen unter der RHD erzielt wird, keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

*Lamivudin*
Studien zur Langzeitkanzerogenität von Lamivudin bei Mäusen und Ratten zeigten bei Expositionen, die das bis zu 12-Fache (Mäuse) bzw. 57-Fache (Ratten) der Exposition betrugen, die beim Menschen unter der RHD erzielt wird, keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

*Tenofovirdisoproxil*
Studien zur Kanzerogenität bei peroraler Gabe bei Mäusen und Ratten zeigten nur eine niedrige Inzidenz von Duodenaltumoren unter extrem hohen Dosen bei Mäusen. Eine Relevanz dieser Tumoren für den Menschen ist unwahrscheinlich.

Mutagenität

*Doravirin*
Doravirin war in einer Serie von *In-vitro-* oder *In-vivo*-Assays nicht genotoxisch.

*Lamivudin*
Lamivudin war in einem L5178Y-Mauslymphomassay mutagen und in einem zytogenetischen Assay mit kultivierten humanen Lymphozyten klastogen. Lamivudin war in einem mikrobiellen Mutagenitätsassay, in einem *In-vitro*-Zelltransformationsassay, in einem Mikrokerntest bei Ratten, in einem zytogenetischen Assay mit Knochenmark der Ratte und in einem Assay zur außerplanmäßigen DNA-Synthese in der Rattenleber nicht mutagen.

*Tenofovirdisoproxil*
Tenofovirdisoproxil war im *In-vitro*-Mauslymphomassay mutagen und in einem bakteriellen *In-vitro*-Mutagenitätstest (Ames-Test) negativ. In einem *In-vivo*-Mikrokerntest bei Mäusen war Tenofovirdisoproxil negativ, wenn es männlichen Mäusen verabreicht wurde.

Beeinträchtigung der Fertilität

*Doravirin*
Es gab keine Effekte auf die Fertilität, das Paarungsverhalten oder die embryonale Frühentwicklung, wenn Doravirin Ratten in bis zu dem 7-Fachen der Exposition, die beim Menschen unter der RHD erzielt wird, verabreicht wurde.

*Lamivudin*
Lamivudin hatte keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten.

*Tenofovirdisoproxil*
Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Paarungs-, Fertilitäts-, Trächtigkeits- oder fetale Parameter.

Toxizität bei wiederholter Dosierung

*Doravirin*
Die Anwendung von Doravirin in Toxizitätsstudien an Tieren war nicht mit Toxizität assoziiert.

*Lamivudin*
Bei Toxizitätsstudien an Tieren führte die Anwendung von Lamivudin in hohen Dosen nicht zu Hauptorgan-Toxizitäten. Bei der höchsten getesteten Dosis wurden geringfügige Effekte auf Indikatoren der Leber- und Nierenfunktion zusammen mit gelegentlicher Abnahme des Lebergewichts beobachtet. Die dabei beobachteten klinisch relevanten Effekte waren eine Abnahme der Erythrozytenzahl und Neutropenie.

*Tenofovirdisoproxil*
Ergebnisse von Toxizitätsstudien an Tieren mit wiederholter Dosierung bei Ratten, Hunden und Affen mit Expositionsspiegeln, die mindestens im Rahmen klinischer Expositionsspiegel lagen und eine mögliche klinische Relevanz haben, umfassten Veränderungen an Nieren und Knochen sowie eine Abnahme des Serumphosphats. Knochentoxizität wurde als Osteomalazie (bei Affen) und als verminderte Knochendichte (bone mineral density BMD) (bei Ratten und Hunden) festgestellt.
Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5-fachen Exposition bei pädiatrischen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (≥ der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Reduktion der BMD hin.

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium (E 468)
Hypromelloseacetatsuccinat
Magnesiumstearat (E 470b)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug

Carnaubawachs (E 903)
Hypromellose (E 464)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$ (E 172)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Trockenmittel nicht herausnehmen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Faltschachtel enthält eine Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss mit Silica-Gel-Trockenmittel.

Folgende Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

- 1 Flasche mit 30 Filmtabletten
- 90 Filmtabletten (3 Flaschen mit jeweils 30 Filmtabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

# 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

# 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2023

# 10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
E-Mail: medinfo@msd.de

RCN: 000028818-DE
FACH-9000295-0016