1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pifeltro® 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Doravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 222 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weiße, ovale Tabletten, mit den Maßen 19,00 mm x 9,50 mm, auf der einen Seite mit dem Firmenlogo und „700“ geprägt, auf der anderen Seite neutral.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, 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) assoziiert sind (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 beträgt eine 100-mg-Tablette oral einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Dosisanpassungen
Falls Pifeltro gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, sollte zweimal täglich (mit etwa 12 Stunden Abstand) eine 100-mg-Tablette Pifeltro eingenommen werden (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, Telotristat) unumgänglich, sollte zweimal täglich (mit etwa 12 Stunden Abstand) eine 100-mg-Tablette Pifeltro eingenommen werden.

Ausgelassene Dosis
Falls der Patient eine Dosis Pifeltro innerhalb von 12 Stunden nach dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt versäumt, sollte der Patient diese Dosis 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 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
Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung von Doravirin erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Für Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Doravirin erforderlich. Doravirin wurde nicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung im Endstadium (ESRD) oder bei Dialysepatienten untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A) oder moderater (Child-Pugh-Stadium B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Doravirin 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 bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 5.2).

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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-CYP3A-Enzymen handelt, ist kontraindiziert, da signifikante Verringerungen der Doravirin-Plasmakonzentrationen zu erwarten sind, welche die Wirksamkeit von Pifeltro 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 aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Pifeltro 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 Pifeltro eine schwerwiegende Reaktion wie SJS/TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Pifeltro bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

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

Die Tabletten enthalten 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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf 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 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 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 Doravirin mit Rifabutin sollte die Dosis von Doravirin auf 100 mg zweimal täglich erhöht werden (die Dosen sollten mit etwa 12 Stunden Abstand eingenommen werden) (siehe Abschnitt 4.2).

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, Telotristat) unumgänglich, sollte die Dosis von Doravirin auf 100 mg zweimal täglich erhöht werden (die Dosen sollten mit etwa 12 Stunden Abstand eingenommen werden) (siehe Abschnitt 4.2).

Die gemeinsame Anwendung von Doravirin 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.

Wirkung von Doravirin auf andere Arzneimittel

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).

Tabellarische Zusammenfassung der Wechselwirkungen

Tabelle 1 zeigt die bekannten und andere potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen von Doravirin, erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit (↑ kennzeichnet eine Zunahme, ↓ eine Abnahme, ↔ keine Veränderung).

Tabelle 1: Wechselwirkungen von Doravirin mit anderen Arzneimitteln

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

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

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Antipsychotika		
Thioridazin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa 12 Stunden Abstand).
Azol-Antimykotika		
Ketoconazol (400 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↑ Doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C_{max} 1,25 (1,05; 1,49) C_{24} 2,75 (2,54; 2,98) (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Calciumkanalblocker		
Diltiazem Verapamil	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose)		
Lumacaftor	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Endothelin-Rezeptorantagonisten		
Bosentan	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa 12 Stunden Abstand).
Antivirale Wirkstoffe gegen Hepatitis C		
Elbasvir + Grazoprevir (Elbasvir 50 mg einmal täglich + Grazoprevir 200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↑ Doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C_{24} 1,61 (1,45; 1,79) (Hemmung von 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)	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
Ledipasvir + Sofosbuvir (Ledipasvir 90 mg als Einzeldosis + Sofosbuvir 400 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↑ Doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C_{24} 1,24 (1,13; 1,36) ↔ Ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ Sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir/Velpatasvir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Daclatasvir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir +/- Ritonavir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A durch Ritonavir)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Dasabuvir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Glecaprevir, Pibrentasvir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Antiretrovirale Wirkstoffe gegen HIV		
Fusionsinhibitoren		
Enfuvirtid	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Enfuvirtid	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Maraviroc	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Maraviroc	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Protease-Inhibitoren (PIs)		
Ritonavir^{+}-geboosterte PIs (Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ geboosterte PIs	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Cobicistat-geboosterte PIs (Darunavir, Atazanavir)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ geboosterte PIs	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren		
Dolutegravir (50 mg einmal täglich, Doravirin 200 mg einmal täglich)	↔ 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) (Hemmung von BCRP)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Raltegravir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Raltegravir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ritonavir^{+}-geboostertes Elvitegravir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ Elvitegravir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Cobicistat geboostertes Elvitegravir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ Elvitegravir	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
Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)		
Tenofovirdisoproxil (245 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64; 1,01) C_{24} 0,94 (0,78; 1,12)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Lamivudin + Tenofovirdisoproxil (Lamivudin 300 mg als Einzeldosis + Tenofovirdisoproxil 245 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ 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)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Abacavir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Abacavir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Emtricitabin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Emtricitabin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Tenofoviralafenamid	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Tenofoviralafenamid	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Immunsuppressiva		
Tacrolimus Sirolimus	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↓ Tacrolimus, Sirolimus (Induktion von CYP3A)	Die Blutkonzentrationen von Tacrolimus und Sirolimus sollten überwacht werden, da für diese Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.
Proteinkinase-Inhibitoren		
Dabrafenib	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa 12 Stunden Abstand).

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Opioidanalgetika		
Methadon individualisierte Dosierung von 20 – 200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich	↓ 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-Methadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) C_{24} 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-Methadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C_{24} 0,97 (0,86; 1,10)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Buprenorphin Naloxon	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Buprenorphin ↔ Naloxon	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol 0,03 mg/Levonorgestrel 0,15 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich	↔ Ethinylestradiol 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)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Norgestimat/Ethinylestradiol	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Norgestimat/Ethinylestradiol	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pharmakokinetische Booster		
Ritonavir (100 mg zweimal täglich, Doravirin 50 mg als Einzeldosis)	↑ Doravirin AUC 3,54 (3,04; 4,11) C_{max} 1,31 (1,17; 1,46) C_{24} 2,91 (2,33; 3,62) (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Cobicistat	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Psychostimulanzien		
Modafinil	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa 12 Stunden Abstand).
Sedativa/Hypnotika		
Midazolam (2 mg als Einzeldosis, Doravirin 120 mg einmal täglich)	↓ Midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) 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 AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,67 (0,52; 0,85)	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
Rosuvastatin Simvastatin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Rosuvastatin ↔ Simvastatin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

↑: Zunahme; ↓: Abnahme; ↔: keine Veränderung
KI: Konfidenzintervall.
* $AUC_{0-\infty}$ bei Einzeldosen, AUC_{0-24} bei Anwendung einmal täglich.
† Wechselwirkungen wurden nur mit Ritonavir evaluiert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Doravirin bei Schwangeren vor.

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).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Doravirin 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).

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 Doravirin auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Tierexperimentelle Studien deuten nicht darauf hin, dass Doravirin 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

Pifeltro hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass unter der Behandlung mit Doravirin 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 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) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der mit Doravirin assoziierten Nebenwirkungen bei Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Selten	pustulöser Ausschlag
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hypophosphatämie

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Selten	Hypomagnesiämie
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
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Dyspnoe, tonsilläre Hypertrophie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Flatulenz, Abdominalschmerz[4], Erbrechen
Gelegentlich	Obstipation, Abdominalbeschwerden[5], aufgetriebener Bauch, Dyspepsie, weicher Stuhl[6], Motilitätsstörungen des Darms[7]
Selten	schmerzhafter Stuhldrang (Tenesmus ani)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Ausschlag[8]
Gelegentlich	Pruritus
Selten	allergische Dermatitis, Rosazea
Nicht bekannt	toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie, Arthralgie
Selten	muskuloskelettale Schmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	akute Nierenschädigung, Nierenerkrankung, Harnsteinbildung, Nephrolithiasis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ermüdung (Fatigue)
Gelegentlich	Asthenie, Unwohlsein
Selten	Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Schmerzen, Durst
Untersuchungen	
Häufig	erhöhte Alaninaminotransferase[9]
Gelegentlich	erhöhte Lipase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Amylase, erniedrigtes Hämoglobin
Selten	erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut

[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).

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 als Bestandteil 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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J05AG06

Wirkmechanismus

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.

Antivirale Aktivität in Zellkultur

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

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiretroviralen HIV-Arzneimitteln

Die antivirale Aktivität von Doravirin war nicht antagonistisch in Kombination mit den NNRTIs Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin oder Rilpivirin, den NRTIs Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovirdisoproxil oder Zidovudin, den PIs Darunavir oder Indinavir, dem Fusionshemmer Enfuvirtid, dem CCR5-Co-Rezeptor-Antagonist Maraviroc oder dem Integrase-Strang-Transfer-Inhibitor Raltegravir.

Resistenz

In Zellkultur

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).

In klinischen Studien

Therapienaive erwachsene Patienten

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
Genotypische Resistenz gegen Doravirin oder Kontrolle (DRV oder EFV)	2 (Doravirin)	0 (DRV)	8 (Doravirin)	14 (EFV)
NRTI	2†	0	6	5
Hintergrundtherapie				
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) †Die Patienten erhielten FTC/TDF 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 Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil. 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 festgestellt.

Kreuzresistenz

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 nachgewiesene NNRTI-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 Doravirinresistenz 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.

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/mm³, 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/mm³; 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	
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.				

P007 war eine Phase-IIb-Studie bei nicht mit antiretroviralen Arzneimitteln vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten (n = 340). In Teil I wurden die Patienten zu Doravirin in einer von vier Dosierungen oder zu EFV, jeweils in Kombination mit FTC/TDF, randomisiert. Nach Woche 24 wurden alle zu Doravirin randomisierten Patienten auf Doravirin 100 mg umgestellt (bzw. setzten diese Behandlung fort). In Teil II wurden zusätzliche Patienten zu Doravirin 100 mg oder zu EFV, jeweils in Kombination mit FTC/TDF, randomisiert. In beiden Teilen der Studie wurden Doravirin und EFV verblindet und FTC/TDF unverblindet angewendet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsansprechen zu Woche 24 (Snapshot-Ansatz)

	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 Kopien/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Behandlungsunterschied * (95 % KI) †	16 (−4, 34)	10 (−10, 29)	6,6 (−13, 26)	16 (−3, 34)	
Mittlere CD4-Veränderung gegenüber Baseline (Zellen/mm^3) ‡	154	113	134	141	121

* Ein positiver Wert begünstigt Doravirin gegenüber Efavirenz.
† Die 95 % KIs wurden gemäß der Miettinen/Nurminen-Methode berechnet, mit einer proportionalen Gewichtung je nach Größe der jeweiligen Behandlungsgruppe (HBV-1 RNA > 100 000 Kopien/ml oder ≤ 100 000 Kopien/ml bei Screening).
‡ Ansatz zur Auswertung fehlender Daten: Observed-Failure-Ansatz: Für die Auswertung der mittleren Veränderung der CD4$^+$-Zellzahl wurden Daten, die aufgrund eines Abbruchs wegen mangelnder Wirksamkeit fehlten, gemäß dem Baseline-carried-forward-Ansatz ausgewertet.
Hinweis: Sowohl Doravirin als auch Efavirenz wurden mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) gegeben.

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 Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil 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 Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil umgestellt [N = 447, Gruppe mit unmittelbarer Umstellung, Immediate Switch Group (ISG)], oder sie behielten ihre Ausgangstherapie bis Woche 24 bei und wurden dann auf Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil 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 Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil 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 6 dargestellt. In Studienwoche 24 wurden zwischen beiden Behandlungsgruppen konsistente Ergebnisse beobachtet.

Tabelle 6: Wirksamkeitsansprechen (< 40 Kopien/ml, Snapshot-Ansatz) in der DRIVE-SHIFT-Studie

Ergebnis	Doravirin/ Lamivudin/ Tenoforvirdisoproxil 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.

Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

In einer gepoolten Analyse der kombinierten Daten aus zwei Studien bei nicht vorbehandelten Patienten (P007 und DRIVE-AHEAD) war der Anteil an Patienten, welche die Behandlung bis Woche 48 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, in den kombinierten Behandlungsgruppen unter Doravirin (100 mg) niedriger (2,8 %) als in der kombinierten EFV-Behandlungsgruppe (6,1 %) (Behandlungsunterschied: –3,4 %; *p*-Wert 0,012).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Doravirin wurde in Kombination mit Lamivudin und Tenofovirdisoproxil (DOR/3TC/TDF) 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 in Woche 24 weiterhin supprimiert (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und 93 % (40/43) (HIV-1 RNA < 59 Kopien/ml) blieben in Woche 48 supprimiert.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Doravirin 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

Resorption

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

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 %.

Auswirkungen von Nahrung auf die Resorption bei Einnahme

Die Anwendung einer Einzeldosis Doravirin als Tablette zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit bei gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der AUC von Doravirin um 16 % und der C_{24} um 36 %, während C_{max} nicht in signifikanter Weise beeinflusst wurde.

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 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.

Nierenfunktionsstörung

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).

Leberfunktionsstörung

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).

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 (Tabelle 7).

Tabelle 7: Steady-State Pharmakokinetik von Doravirin 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†
AUC_{0-24} (µg•h/ml)	16,4 (24)
C_{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C_{24} (µg/ml)	0,379 (42)

*Dargestellt als geometrischer Mittelwert (% VK: geometrischer Variationskoeffizient)
†Aus einer populationspharmakokinetischen Studienanalyse (n = 54)
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. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

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.

Kanzerogenese

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.

Mutagenität

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

Beeinträchtigung der Fertilität

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Carnaubawachs (E 903)
Hypromellose (E 464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.
Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 35 Tagen aufbrauchen.

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. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch der Flasche, siehe Abschnitt 6.3.

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. Juli 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: 000028816-DE
FACH-9000294-0013