

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pifeltro 100 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

In elke filmomhulde tablet zit 100 mg doravirine.

Hulpstof met bekend effect

In elke filmomhulde tablet zit 222 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, ovale tablet van 19,00 mm bij 9,50 mm. Aan de ene kant staat het bedrijfslogo en '700' ingeslagen, aan de andere kant staat niks.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pifeltro, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar met een gewicht van ten minste 35 kg die met humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) geïnfecteerd zijn zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de non-nucleoside-reversetranscriptaseremmers (NNRTI)-klasse (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet alleen worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

De aanbevolen dosis is één tablet van 100 mg eenmaal daags. De tablet moet via de mond worden ingenomen. Het mag zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Dosisaanpassing

Eén tablet Pifeltro van 100 mg moet tweemaal daags worden ingenomen als Pifeltro tegelijk met rifabutine wordt toegediend (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) (zie rubriek 4.5).

Het tegelijk toedienen van doravirine met andere matige CYP3A-inductoren is niet geëvalueerd, maar verlaagde concentraties doravirine worden verwacht. Als het tegelijk toedienen met andere gematigde CYP3A-inductoren (bv. Dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, telotristat-ethyl) niet voorkomen kan worden, dan moet één tablet Pifeltro van 100 mg tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) worden ingenomen.

Gemiste dosis

Als de patiënt een dosis van Pifeltro mist binnen de 12 uur dat het middel normaal gesproken moet worden ingenomen, dan moet de patiënt Pifeltro zo spoedig mogelijk innemen. Het normale doseringsschema moet hierna worden hervat. Als een patiënt een dosis van Pifeltro met meer dan 12 uur mist, dan moet de patiënt de gemiste dosis niet innemen. De eerstvolgende dosis moet op de normale geplande tijd worden ingenomen. De patiënt moet geen 2 doses tegelijkertijd innemen.

Speciale populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van doravirine vereist (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van doravirine nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Doravirine is niet bestudeerd bij patiënten met terminaal nierfalen en is niet bestudeerd bij dialysepatiënten (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van doravirine nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Doravirine is niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Het is niet bekend of de blootstelling aan doravirine toeneemt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Wees daarom voorzichtig wanneer doravirine wordt toegediend aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pifeltro bij kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 35 kg wegen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Pifeltro moet eenmaal daags oraal worden ingenomen. De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tablet moet in zijn geheel doorgeslikt worden (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die krachtige enzyminductoren van cytochroom P450 CYP3A zijn, is gecontra-indiceerd aangezien naar verwachting sterke dalingen in plasmaconcentraties van doravirine zullen optreden die de werkzaamheid van Pifeltro kunnen verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Deze geneesmiddelen omvatten onder meer:

- carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- rifampicine, rifapentine
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)
- mitotaan
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NNRTI-substituties en gebruik van doravirine

Doravirine is niet geëvalueerd bij patiënten met eerder virologisch falen op enige andere antiretrovirale behandeling. NNRTI-geassocieerde mutaties die tijdens de screening werden aangetroffen, maakten deel uit van uitsluitingscriteria in de fase 2b/3-onderzoeken. Er is geen breekpunt vastgesteld voor een reductie in gevoeligheid, wegens de verscheidene NNRTI-substituties, die in verband staat met een reductie van de klinische werkzaamheid (zie rubriek 5.1). Er is niet voldoende klinisch bewijs om het gebruik van doravirine te rechtvaardigen bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv-1 met bewijs van resistentie tegen de NNRTI-klasse.

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions: SCAR's)

Ernstige huidreacties (SCAR's) zijn gemeld tijdens de postmarketing-ervaring met doravirine-bevattende behandelingen (zie rubriek 4.8). Dit kunnen onder andere het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn. Bij het voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen. Ze moeten goed gecontroleerd worden op huidreacties. Stop meteen met een doravirine-bevattende behandeling als tekenen en symptomen optreden die duiden op deze bijwerkingen. Overweeg een alternatieve behandeling (wanneer van toepassing). De klinische status moet nauwlettend gevolgd worden en er moet een passende behandeling worden gestart. Als de patiënt een ernstige bijwerking krijgt zoals TEN, tijdens het gebruik van doravirine-bevattende behandeling, mag deze behandeling bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw worden gestart.

Gebruik met CYP3A-inductoren

Wees voorzichtig bij het voorschrijven van doravirine met geneesmiddelen die de blootstelling aan doravirine reduceren (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Immuunreactiveringssyndroom

Immuunreactiveringssyndroom is gemeld bij patiënten die behandeld werden met antiretrovirale combinatietherapie. Tijdens de beginfase van antiretrovirale combinatietherapie kunnen patiënten bij wie het immuunsysteem reageert een inflammatoire reactie op indolente of residuele opportunistische infecties ontwikkelen (zoals *Mycobacterium avium* infectie, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonie [PCP], of tuberculose). Hierdoor kan verdere evaluatie en behandeling nodig zijn.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves, auto-immunhepatitis, polymyositis, en het Guillain-Barré-syndroom) is ook gemeld dat ze in een setting van immuunreactivering optreden; de tijd tot het ontstaan van de ziekte is echter variabel en ze kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Lactose

De tablet bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op doravirine

Doravirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, en geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen beïnvloeden naar verwachting de klaring van doravirine (zie rubriek 5.2). Dien doravirine niet tegelijk toe met geneesmiddelen die krachtige CYP3A-enzyminductoren zijn, aangezien naar verwachting sterke dalingen in plasmaconcentraties van doravirine zullen optreden die de werkzaamheid van doravirine kunnen verminderen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Het tegelijk toedienen met de matige CYP3A-inductor rifabutine verlaagde de doravirineconcentraties (zie tabel 1). Wanneer doravirine tegelijk met rifabutine wordt toegediend, moet de dosis doravirine verhoogd worden naar 100 mg tweemaal daags (de doses moeten met een tussenpoos van ongeveer 12 uur ingenomen worden) (zie rubriek 4.2).

Het tegelijk toedienen van doravirine met andere matige CYP3A-inductoren is niet geëvalueerd, maar verlaagde doravirineconcentraties worden verwacht. Indien het tegelijk toedienen met andere matige CYP3A-inductoren (bv. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, telotristat-ethyl) niet kan worden vermeden, moet de dosis doravirine verhoogd worden naar 100 mg tweemaal daags (de doses moeten met een tussenpoos van ongeveer 12 uur ingenomen worden) (zie rubriek 4.2).

Het tegelijk toedienen van doravirine en geneesmiddelen die CYP3A-remmers zijn, kan tot verhoogde plasmaconcentraties van doravirine leiden. Er is echter geen dosisaanpassing nodig wanneer doravirine tegelijk met CYP3A-remmers wordt toegediend.

Effecten van doravirine op andere geneesmiddelen

Een dosis doravirine van 100 mg eenmaal daags zal waarschijnlijk geen klinisch relevant effect hebben op de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die afhankelijk zijn van transporteiwitten voor absorptie en/of eliminatie of die gemetaboliseerd worden door CYP-enzymen.

Echter, gelijktijdige toediening van doravirine en het gevoelige CYP3A-substraat midazolam resulteerde in een afname van de blootstelling aan midazolam met 18 %. Dit wijst erop dat doravirine mogelijk een zwakke CYP3A-inductor is. Wees daarom voorzichtig bij gelijktijdige toediening van doravirine en geneesmiddelen die gevoelige CYP3A-substraten zijn, met bovendien een smalle therapeutische breedte (bijvoorbeeld tacrolimus en sirolimus).

Interactietabel

In tabel 1 worden de vastgestelde en andere mogelijke interacties van geneesmiddelen met doravirine weergegeven. Deze tabel is niet geheel omvattend (toename is aangegeven als ↑, afname is aangegeven als ↓ en geen verandering als ↔).

Tabel 1: Interacties van doravirine met andere geneesmiddelen

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine
Zuurreducerende middelen		
antacidum (aluminium- en magnesiumhydroxide orale suspensie) (20 ml SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
pantoprazol (40 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
omeprazol	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Remmers van angiotensineconverterende enzymen		
lisinopril	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ lisinopril	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Antiandrogeenen		
enzalutamide	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Antibiotica

nafcilline

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen.

Anticonvulsiva

carbamazepine
oxcarbazepine
fenobarbital
fenytoïne

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Antidiabetica

metformine

(1000 mg SD,
doravirine 100 mg QD)

↔ metformine
AUC 0,94 (0,88; 1,00)
C_{max} 0,94 (0,86; 1,03)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

canagliflozine
liraglutide
sitagliptine

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ canagliflozine
↔ liraglutide
↔ sitagliptine

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Antidiarreemiddelen

telotristat-ethyl

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen.

Anti-jichtmiddelen en uricosurica

lesinurad

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen.

Antimycobacteriële middelen

Enkelvoudige dosis rifampicine
(600 mg SD,
doravirine 100 mg SD)

Meervoudige doses rifampicine
(600 mg QD,
doravirine 100 mg SD)

↔ doravirine
AUC 0,91 (0,78; 1,06)
C_{max} 1,40 (1,21; 1,63)
C₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)

↓ doravirine
AUC 0,12 (0,10; 0,15)
C_{max} 0,43 (0,35; 0,52)
C₂₄ 0,03 (0,02; 0,04)
(Inductie van CYP3A)

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

rifapentine

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

rifabutine
(300 mg QD,
doravirine 100 mg SD)

↓ doravirine
AUC 0,50 (0,45; 0,55)
C_{max} 0,99 (0,85; 1,15)
C₂₄ 0,32 (0,28; 0,35)
(Inductie van CYP3A)

Indien doravirine tegelijk met rifabutine wordt toegediend, dan moet de dosis worden verhoogd naar 100 mg tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur).

Antineoplastica

mitotaan

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Antipsychotica

thioridazine

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen.

Azool-antimycotica

ketoconazol
(400 mg QD,
doravirine 100 mg SD)

↑ doravirine
AUC 3,06 (2,85; 3,29)
C_{max} 1,25 (1,05; 1,49)
C₂₄ 2,75 (2,54; 2,98)
(Remming van CYP3A)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

fluconazol
itraconazol
posaconazol
voriconazol

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↑ doravirine
(Remming van CYP3A4)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Calciumkanaalblokkers

diltiazem
verapamil

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↑ doravirine
(CYP3A-remming)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Behandeling van cystische fibrose

lumacaftor

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Endothelinereceptorantagonisten

bosentan

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen.

Antivirale middelen tegen hepatitis C

elbasvir + grazoprevir
(50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD,
doravirine 100 mg QD)

↑ doravirine
AUC 1,56 (1,45; 1,68)
C_{max} 1,41 (1,25; 1,58)
C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79)
(Remming van CYP3A)

↔ elbasvir
AUC 0,96 (0,90; 1,02)
C_{max} 0,96 (0,91; 1,01)
C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04)

↔ grazoprevir
AUC 1,07 (0,94; 1,23)
C_{max} 1,22 (1,01; 1,47)
C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

ledipasvir + sofosbuvir
(90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD,
doravirine 100 mg SD)

↑ doravirine
AUC 1,15 (1,07; 1,24)
C_{max} 1,11 (0,97; 1,27)
C₂₄ 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)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

sofosbuvir/velpatasvir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine

Er is geen dosisaanpassing nodig.

sofosbuvir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine

Er is geen dosisaanpassing nodig.

daclatasvir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine

Er is geen dosisaanpassing nodig.

ombitasvir/
paritaprevir/ritonavir en dasabuvir+/-ritonavir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↑ doravirine
(Remming van CYP3A wegens ritonavir)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

dasabuvir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine

Er is geen dosisaanpassing nodig.

glecaprevir, pibrentasvir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↑ doravirine
(Remming van CYP3A)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

ribavirine

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Kruidensupplementen

sint-janskruid
(*Hypericum perforatum*)

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Antivirale middelen tegen hiv

Fusie- en entreeeremmers

enfuvirtide

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine
↔ enfuvirtide

Er is geen dosisaanpassing nodig.

maraviroc

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:

↔ doravirine

↔ maraviroc

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Proteaseremmers

met ritonavir† gebooste proteaseremmers
(atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:

↑ doravirine

(Remming van CYP3A)

↔ gebooste proteaseremmers

Er is geen dosisaanpassing nodig.

met cobicistat gebooste proteaseremmers
(darunavir, atazanavir)

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:

↑ doravirine

(Remming van CYP3A)

↔ gebooste proteaseremmers

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Integraseremmers (INSTI's)

dolutegravir (50 mg QD,
doravirine 200 mg QD)

↔ doravirine

AUC 1,00 (0,89; 1,12)

C_{max} 1,06 (0,88; 1,28)

C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09)

↑ dolutegravir

AUC 1,36 (1,15; 1,62)

C_{max} 1,43 (1,20; 1,71)

C₂₄ 1,27 (1,06; 1,53)

(Remming van BCRP)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

raltegravir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:

↔ doravirine

↔ raltegravir

Er is geen dosisaanpassing nodig.

met ritonavir† gebooste elvitegravir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:

↑ doravirine

(CYP3A-remming)

↔ elvitegravir

Er is geen dosisaanpassing nodig.

met cobicistat gebooste elvitegravir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↑ doravirine
(CYP3A-remming)
↔ elvitegravir

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Nucleosideanaloga (NRTI's)

tenofoviridisoproxil
(245 mg QD,
doravirine 100 mg SD)

↔ doravirine
AUC 0,95 (0,80; 1,12)
C_{max} 0,80 (0,64; 1,01)
C₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

lamivudine + tenofoviridisoproxil
(300 mg lamivudine SD + 245 mg tenofoviridisoproxil SD,
doravirine 100 mg SD)

↔ doravirine
AUC 0,96 (0,87; 1,06)
C_{max} 0,97 (0,88; 1,07)
C₂₄ 0,94 (0,83; 1,06)

↔ lamivudine
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)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

abacavir

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine
↔ abacavir

Er is geen dosisaanpassing nodig.

emtricitabine

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine
↔ emtricitabine

Er is geen dosisaanpassing nodig.

tenofovirafenamide

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine
↔ tenofovirafenamide

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Immunosuppressiva

tacrolimus
sirolimus

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ doravirine
↓ tacrolimus, sirolimus
(Inductie van CYP3A)

Controleer de concentraties van tacrolimus en sirolimus in het bloed aangezien de dosering van deze middelen mogelijk moet worden aangepast.

Kinaseremmers

dabrafenib

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen.

Opioïde analgetica

methadon
20-200 mg QD geïndividualiseerde dosis,
doravirine 100 mg QD

↓ doravirine
AUC 0,74 (0,61; 0,90)
C_{max} 0,76 (0,63; 0,91)
C₂₄ 0,80 (0,63; 1,03)

↔ R-methadon
AUC 0,95 (0,90; 1,01)
C_{max} 0,98 (0,93; 1,03)
C₂₄ 0,95 (0,88; 1,03)

↔ S-methadon
AUC 0,98 (0,90; 1,06)
C_{max} 0,97 (0,91; 1,04)
C₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

buprenorfine
naloxon

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ buprenorfine
↔ naloxon

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Orale anticonceptiva

0,03 mg ethinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD,
doravirine 100 mg QD)

↔ 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)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

norgestimaat/ethinylestradiol

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ norgestimaat/ethinylestradiol

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Farmacokinetische versterkers

ritonavir
(100 mg BID,
doravirine 50 mg SD)

↑ doravirine
AUC 3,54 (3,04; 4,11)
C_{max} 1,31 (1,17; 1,46)
C₂₄ 2,91 (2,33; 3,62)
(Remming van CYP3A)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

cobicistat

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↑ doravirine
(Remming van CYP3A)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Psychostimulantia

modafinil

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↓ doravirine
(Inductie van CYP3A)

Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen.

Sedativa/hypnotica

midazolam
(2 mg SD,
doravirine 120 mg QD)

↓ midazolam
AUC 0,82 (0,70; 0,97)
C_{max} 1,02 (0,81; 1,28)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Statines

atorvastatine
(20 mg SD,
doravirine 100 mg QD)

↔ atorvastatine
AUC 0,98 (0,90; 1,06)
C_{max} 0,67 (0,52; 0,85)

Er is geen dosisaanpassing nodig.

rosuvastatine
simvastatine

Interactie niet onderzocht.

Verwacht:
↔ rosuvastatine
↔ simvastatine

Er is geen dosisaanpassing nodig.

↑ = toename, ↓ = afname, ↔ = geen verandering

BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = Single Dose (enkelvoudige dosis); QD = Once Daily (eenmaal daags); BID = Twice Daily (tweemaal daags)

*AUC_{0-∞} voor enkelvoudige dosis, AUC₀₋₂₄ voor eenmaal daags.

†De interactie werd alleen beoordeeld met ritonavir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of weinig gegevens over het gebruik van doravirine bij zwangere vrouwen.

Antiretroviral Pregnancy Registry (register voor zwangerschap bij gebruik van antiretrovirale middelen)

Om de gevolgen voor moeder en foetus te controleren bij patiënten die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan antiretrovirale middelen, is een *Antiretroviral Pregnancy Registry* opgezet. Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten in dit register in te schrijven.

De resultaten van dieronderzoek met doravirine wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur om doravirine niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of doravirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat doravirine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Het wordt geadviseerd dat vrouwen met hiv hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van doravirine op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek wijzen niet op schadelijke effecten van doravirine op de vruchtbaarheid bij blootstellingen die hoger zijn dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pifeltro heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Informeer patiënten dat vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid gemeld zijn tijdens de behandeling met doravirine (zie rubriek 4.8). Houd hiermee rekening mee wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of diens vermogen om machines te bedienen beoordeeld wordt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (4 %) en hoofdpijn (3 %). Deze zijn gemeld in fase 3 klinische onderzoeken met doravirine plus 2 nucleoside-reverse-transcriptaseremmers (NRTI's).

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

De bijwerkingen met doravirine plus 2 NRTI's in de fase 3 onderzoeken (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT en DRIVE AHEAD) en postmarketing-ervaring staan hieronder gerangschikt op lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep staan bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) of niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Tabel 2: Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen in verband met doravirine gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale middelen

Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zelden	pustuleuze rash

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	hypofosfatemie
Zelden	hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, insomnie ¹
Soms	nachtmerrie, depressie ² , angst ³ , prikkelbaarheid, verwarde toestand, zelfmoordgedachte
Zelden	agressie, hallucinatie, aanpassingsstoornis, veranderde stemming, somnambulisme
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	hoofdpijn, duizeligheid, somnolentie
Soms	aandachtsstoornis, geheugenverlies, paresthesie, hypertonie, slaap van slechte kwaliteit
Bloedvataandoeningen	
Soms	hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden	dyspneu, tonsillaire hypertrofie
Maag-darmstelselaandoeningen	
Vaak	nausea, diarree, flatulentie, abdominale pijn ⁴ , braken
Soms	obstipatie, abdominaal ongemak ⁵ , abdominale distensie, dyspepsie, zachte ontlasting ⁶ , maag-darmstelsel motiliteitsaandoening ⁷
Zelden	rectale tenesmus
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	rash ⁸
Soms	pruritus
Zelden	dermatitis allergisch, rosacea
Niet bekend	toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	myalgie, artralgie
Zelden	skeletspierstelselpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden	acuut nierletsel, nieraandoening, urinewegsteen, nefrolithiase
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid

Soms	asthenie, malaise
Zelden	pijn op de borst, koude rillingen, pijn, dorst
Onderzoeken	
Vaak	alanineaminotransferase verhoogd ⁹
Soms	lipase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, amylase verhoogd, hemoglobine verlaagd
Zelden	bloedcreatin kinase verhoogd
<p>¹ insomnie omvat: insomnie, initiële insomnie en slaapprobleem</p> <p>² depressie omvat: depressie, zwaarmoedige stemming, depressieve stoornis en persistente depressieve stoornis</p> <p>³ angst omvat: angst en gegeneraliseerde angststoornis</p> <p>⁴ abdominale pijn omvat: abdominale pijn en bovenbuikpijn</p> <p>⁵ abdominaal ongemak omvat: abdominaal ongemak en epigastrisch ongemak</p> <p>⁶ zachte ontlasting omvat: zachte ontlasting en abnormale feces</p> <p>⁷ maag-darmstelsel motiliteitsaandoening omvat: maag-darmstelsel motiliteitsaandoening en frequente stoelgang</p> <p>⁸ rash omvat: rash, vlekkerige rash, erythematuze rash, gegeneraliseerde rash, maculopapuleuze rash, papuleuze rash en urticaria</p> <p>⁹ alanineaminotransferase verhoogd omvat: alanineaminotransferase verhoogd en hepatocellulair letsel</p>	

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat met CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het begin van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

De veiligheid van doravirine als bestanddeel van doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil is beoordeeld bij 45 pediatrie patiënten tot en met week 48 in een open-label onderzoek (IMPAACT 2014 (Protocol 027)). De met hiv-1 geïnfecteerde patiënten waren virologisch onderdrukt of therapie-naïef en waren 12 tot < 18 jaar. Het veiligheidsprofiel bij pediatrie proefpersonen was vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Ernstige huidreacties (SCAR's)

Ernstige huidreacties (SCAR's), zoals toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld in verband met doravirine-bevattende behandelingen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over mogelijke acute klachten en verschijnselen van een overdosering doravirine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, ATC-code: J05AG06

Werkingsmechanisme

Doravirine is een pyridinon non-nucleoside-reversetranscriptaseremmer van hiv-1. Het remt hiv-1-replicatie door niet-competitieve remming van hiv-1 reversetranscriptase (RT). Doravirine remt niet de menselijke cellulaire DNA-polymerases α , β , en de mitochondriale DNA-polymerase γ .

Antivirale activiteit in celcultuur

Doravirine toonde een EC₅₀-waarde van 12,0±4,4 nM tegen hiv-1-wild-type laboratoriumstammen bij testen in aanwezigheid van 100 % normaal humaan serum bij gebruik van MT4-GFP-reportercellen. Doravirine toonde antivirale activiteit tegen een brede reeks primaire hiv-1-isolaten (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H). De EC₅₀-waarden varieerden van 1,2 nM tot 10,0 nM.

Antivirale activiteit in combinatie met andere antivirale middelen tegen hiv

Er werd geen antagonisme van de antivirale activiteit van doravirine waargenomen in combinatie met de NNRTI's delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine of rilpivirine; de NRTI's abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofoviridisoproxil of zidovudine; de PI's darunavir of indinavir; de fusieremmer enfuvirtide; de CCR5-co-receptorantagonist maraviroc; of de integraseremmer raltegravir.

Resistentie

In celcultuur

Doravirine-resistente stammen werden geselecteerd in celcultuur afkomstig van wild-type hiv-1 van verschillende oorsprong en subtypes, evenals NNRTI-resistente hiv-1. Waargenomen opkomende aminozuursubstituties in RT omvatten: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L en Y318F. De substituties V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L en Y318F gaven 3,4- tot 70-voudige reducties in gevoeligheid voor doravirine. Y318F in combinatie met V106A, V106M, V108I of F227C gaf grotere verlagingen in gevoeligheid voor doravirine dan Y318F alleen. Y318F alleen, dit gaf een 10-voudige reductie in gevoeligheid voor doravirine. Veelvoorkomende NNRTI-resistente mutaties (K103N, Y181C) werden niet in het *in vitro*-onderzoek geselecteerd. V106A (wat resulteert in een x-voudige verandering van rond de 19) verscheen als een initiële substitutie in subtype B-virus, en V106A of -M in subtype A- en -C-virus. Vervolgens verschenen F227(L/C/V) of L234I naast V106-substituties (dubbele mutanten resulterend in een x-voudige verandering van > 100).

In klinische onderzoeken

Niet eerder behandelde volwassen patiënten

In de fase 3-onderzoeken DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD werden niet eerder behandelde patiënten (n = 747) geïnccludeerd, waarbij de volgende NNRTI-substituties deel uitmaakten van de uitsluitingscriteria: 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.

De volgende *de novo*-resistentie werd waargenomen in de resistentie-analyse-subset (proefpersonen met hiv-1 RNA groter dan 400 kopieën per ml bij virologisch falen of bij voortijdig beëindigen van het onderzoek en in bezit zijnde van resistentiegegevens).

Tabel 3: Ontwikkeling van resistentie tot week 96 binnen protocol-gedefinieerd virologisch-falen-populatie + vroege-stopzetting-populatie

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI's* (383)	DRV + r + NRTI's* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Succesvol genotype, n	15	18	32	33
Genotypische resistentie tegen				
DOR of controle (DRV of EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)

NRTI-backbone	2†	0	6	5
alleen M184I/V	2	0	4	4
alleen K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*NRTI's in DOR-groep: FTC/TDF (333) of ABC/3TC (50); NRTI's in DRV+r-groep: FTC/TDF (335) of ABC/3TC (48)
†Proefpersonen ontvingen FTC/TDF
ABC = abacavir; FTC = emtricitabine; DRV = darunavir; r= ritonavir

Opkomende doravirine-gerelateerde resistentiesubstituties in RT omvatten een of meer van de volgende: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R en Y318Y/F.

Volwassen proefpersonen met virologische onderdrukking

Patiënten met virologische onderdrukking zonder therapiefalen in de anamnese (N=670) werden opgenomen in het DRIVE-SHIFT-onderzoek (zie hierna onder 'Klinische ervaring'). Gedocumenteerde afwezigheid van genotypische resistentie tegen doravirine, lamivudine en tenofovir (vóór het starten van de eerste behandeling) was een van de inclusiecriteria voor patiënten die geswitcht werden van een regime op basis van protease- of integraseremmers. Uitgesloten NNRTI-substituties waren zoals hierboven vermeld (DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD), met uitzondering van RT-substituties K103N, G190A en Y181C (geaccepteerd in DRIVE-SHIFT). Genotypische resistentiebepaling voorafgaand aan de behandeling was niet vereist voor patiënten die switchten van een regime op basis van NNRTI's.

Geen van de proefpersonen in het klinische DRIVE-SHIFT-onderzoek ontwikkelde genotypische of fenotypische resistentie tegen DOR, 3TC of TDF tijdens de eerste 48 weken (directe switch, N=447) of 24 weken (uitgestelde switch, N=209) van de behandeling met DOR/3TC/TDF. Eén proefpersoon ontwikkelde een RT-M184M/I-mutatie en fenotypische resistentie tegen 3TC en FTC tijdens behandeling met hun basisregime. Bij geen van de 24 proefpersonen (11 directe switch, 13 uitgestelde switch) met NNRTI-mutaties bij aanvang (RT K103N, G190A of Y181C) werd virologisch falen geconstateerd tot en met week 48 of bij het staken van de behandeling.

Pediatrische proefpersonen

In het klinisch onderzoek IMPAACT 2014 (Protocol 027) voldeed geen enkele proefpersoon die bij aanvang virologisch onderdrukt was, aan de criteria voor resistentieanalyse. Eén therapie-naïeve proefpersoon werd geëvalueerd op de ontwikkeling van resistentie. Deze proefpersoon voldeed aan de in het protocol gedefinieerde virologische faalcriteria (gedefinieerd als 2 opeenvolgende plasma hiv-1 RNA-testresultaten ≥ 200 kopieën/ml in of na week 24); er werd geen genotypische of fenotypische resistentie tegen doravirine gedetecteerd.

Kruisresistentie

Doravirine is geëvalueerd bij een beperkt aantal patiënten met NNRTI-resistentie (K103N n=7, G190A n=1); alle patiënten werden onderdrukt tot < 40 kopieën/ml in week 48. Een breekpunt voor een afname in gevoeligheid, veroorzaakt door verschillende NNRTI-substituties, wat geassocieerd wordt met een afname in klinische werkzaamheid, is niet vastgesteld.

Hiv-1-laboratoriumstammen die de meest voorkomende NNRTI-gerelateerde mutaties K103N, Y181C, of substituties K103N/Y181C in RT hebben, vertonen een afname in gevoeligheid voor doravirine van minder dan drievoudig in vergelijking met het wild-type virus bij beoordeling in aanwezigheid van 100 % normaal humaan serum. In *in vitro*-onderzoeken kon doravirine de volgende NNRTI-geassocieerde substituties onderdrukken: K103N, Y181C en G190A bij klinisch relevante concentraties.

Een panel van 96 diverse klinische isolaten die NNRTI-gerelateerde mutaties bevatten, werd beoordeeld op gevoeligheid voor doravirine in de aanwezigheid van 10 % serum van runderoetussen. Klinische isolaten die de Y188L-substitutie of V106-substituties in combinatie met A98G, H221Y, P225H, F227C of Y318F bevatten, vertoonden een meer dan honderdvoudig verminderde gevoeligheid voor doravirine. Andere vastgestelde NNRTI-substituties resulteerden in een x-voudige verandering van 5-10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). De klinische relevantie van een 5- tot 10-voudige reductie in gevoeligheid is onbekend.

Behandelingsgerelateerde doravirine-resistentie-gerelateerde substituties kunnen kruisresistentie tegen efavirenz, rilpivirine, nevirapine en etravirine geven. Van de 8 proefpersonen die in de centrale onderzoeken hoge resistentie tegen doravirine ontwikkelden, hadden er 6 fenotypische resistentie tegen EFV en nevirapine, 3 tegen rilpivirine en 3 hadden gedeeltelijke resistentie tegen etravirine gebaseerd op de Monogram Phenosense test.

Klinische ervaring

Niet eerder behandelde volwassen proefpersonen

De werkzaamheid van doravirine is gebaseerd op de analyses van gegevens gedurende 96 weken van twee gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase 3-onderzoeken (DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD) bij ART-naïeve, met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen (n = 1494). Raadpleeg de rubriek Resistentie voor NNRTI-substituties die onderdeel van de uitsluitingscriteria waren.

In DRIVE-FORWARD waren 766 proefpersonen gerandomiseerd en deze ontvingen ten minste 1 dosis van of 100 mg doravirine of 800+100 mg darunavir + ritonavir eenmaal daags, elk in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) of abacavir/lamivudine (ABC/3TC), uitgekozen door de onderzoeker. Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 33 jaar (spreiding 18 tot 69 jaar). Bij 86% was het aantal CD4⁺-T-cellen groter dan 200 cellen per mm³, 84% was man, 27% was niet-blank, 4% had een co-infectie met het hepatitis B- en/of C-virus, 10% had aids gehad, 20% had hiv-1 RNA die groter was dan 100.000 kopieën per ml, 13% ontving ABC/3TC en 87% ontving FTC/TDF; deze kenmerken waren vergelijkbaar tussen de behandelgroepen.

In DRIVE-AHEAD waren 728 proefpersonen gerandomiseerd en deze ontvingen ten minste 1 dosis van ofwel doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) of efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) eenmaal daags. Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 31 jaar (spreiding 18-70 jaar); 85 % was man, 52 % was niet-blank, 3 % had een co-infectie met hepatitis B- of C-virus, 14 % had aids gehad, 21 % had hiv-1 RNA > 100.000 kopieën per ml, en bij 12 % was het aantal CD4⁺-T-cellen minder dan 200 cellen per mm³; deze kenmerken waren vergelijkbaar tussen de behandelgroepen.

In tabel 4 worden de resultaten voor week 48 en week 96 voor DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD gegeven. De op doravirine gebaseerde behandelingen lieten een constante werkzaamheid over de demografische factoren en de prognostische factoren bij baseline zien.

Tabel 4: Werkzaamheidsrespons (< 40 kopieën/ml, Snapshot-benadering) in de belangrijkste onderzoeken

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI's (383)	DRV + r + 2 NRTI's (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Week 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Vershil (95 %-BI)	4,2 % (-1,4 %, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
Week 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Vershil (95 %-BI)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Week 48 resultaat (< 40 kopieën/ml) per baselinefactor				
hiv-1 RNA kopieën/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 %)
Aantal CD4-cellen, cellen/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-achtergrondbehandeling				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	n.v.t.	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Viraal subtype				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Gemiddeld CD4-vershil met de uitgangswaarde				
Week 48	193	186	198	188
Week 96	224	207	238	223

* Bij week 96 werden bepaalde proefpersonen met ontbrekend hiv-1 RNA uitgesloten van de analyse.

P007 was een fase 2b-onderzoek bij ART-naïeve, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen proefpersonen (n = 340). In deel I werden proefpersonen gerandomiseerd naar een van de 4 doses doravirine of EFV, elk in combinatie met FTC/TDF. Na week 24 werden alle proefpersonen die gerandomiseerd waren om doravirine te krijgen, naar 100 mg doravirine geswitcht (of hierop gehouden). Bijkomende proefpersonen werden gerandomiseerd in deel II om of 100 mg doravirine of EFV te krijgen, elk in combinatie met FTC/TDF. In beide delen van het onderzoek werden doravirine en EFV toegediend als blinde therapie en werd FTC/TDF als open-label toegediend.

Tabel 5: Werkzaamheidsrespons in week 24 (Snapshot-benadering)

	Doravirine 25 mg (N=40) n (%)	Doravirine 50 mg (N=43) n (%)	Doravirine 100 mg (N=42) n (%)	Doravirine 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Verschillen in behandeling* (95 % BI) †	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Gemiddelde verandering in CD4 t.o.v. baseline (cellen/mm³) ‡	154	113	134	141	121

* Een positieve waarde geeft voorkeur aan doravirine boven efavirenz.
† De 95%-BI's werden berekend met behulp van de methode van Miettinen en Nurminen, met het gewicht evenredig aan de grootte van elk stratum (screening HBV-1 RNA > 100.000 kopieën/ml of ≤ 100.000 kopieën/ml.
‡ Methode voor het verwerken van ontbrekende gegevens: de 'Observed Failure' (OF)-benadering. Voor de CD4-celtelling werd gebruikgemaakt van baseline-carry-forward voor proefpersonen die de toegewezen therapie beëindigden wegens gebrek aan werkzaamheid.
Opmerking: Zowel doravirine als efavirenz werd toegediend met emtricitabine/tenofoviridisoproxil (FTC/TDF)

Volwassen proefpersonen met virologische onderdrukking

De werkzaamheid bij het switchen van een basisregime bestaand uit twee NRTI's in combinatie met een ritonavir- of cobicistat-gebooste PI, cobicistat-geboost elvitegravir of een NNRTI naar DOR/3TC/TDF werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label onderzoek (DRIVE-SHIFT) bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking. De proefpersonen moesten virologisch onderdrukt zijn (hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml) tijdens behandeling met hun basisregime gedurende ten minste 6 maanden voor opname in het onderzoek, zonder virologisch falen in de anamnese en gedocumenteerde afwezigheid van RT-substituties die resistentie geven tegen doravirine, lamivudine en tenofovir (zie rubriek 'Resistentie'). De proefpersonen werden gerandomiseerd naar ofwel een switch naar DOR/3TC/TDF bij aanvang [N=447, 'directe switch'-groep (DSG)] of het blijven gebruiken van hun basisregime tot week 24, waarna ze geswitcht werden naar DOR/3TC/TDF [N=223, 'uitgestelde switch'-groep (USG)]. Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 43 jaar; 16 % was vrouw en 24 % was niet-blank.

Op basis van het percentage patiënten met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml werd in het DRIVE-SHIFT-onderzoek aangetoond dat een directe switch naar DOR/3TC/TDF niet inferieur was bij week 48 aan de voortzetting van het basisregime bij week 24. De behandelingsresultaten worden weergegeven in tabel 6. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij de vergelijking in week 24 bij alle behandelingsgroepen.

Tabel 6: Werkzaamheidsrespons (Snapshot-benadering) in het DRIVE-SHIFT-onderzoek

Resultaat	DOR/3TC/TDF eenmaal daags DSG	Basisregime USG
	Week 48 N=447	Week 24 N=223
Hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml	90 %	93 %
DSG-USG, verschil (95 %-BI)*	-3,6 % (-80 %, 0,9 %)	
Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per basisregime		
Ritonavir- of cobicistat-gebooste PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-geboost elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per aantal CD4⁺-T-cellen bij aanvang (cellen/mm³)		
< 200 cellen/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellen/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopieën/ml†	3 %	4 %
Geen virologische gegevens binnen het tijdsinterval		
Deelname aan onderzoek gestaakt wegens bijwerking of overlijden‡	3 %	0
Deelname aan onderzoek gestaakt wegens andere redenen§	4 %	3 %
Opgenomen in onderzoek maar data in tijdsinterval ontbreken	0	0
<p>* Het 95 %-BI voor het verschil tussen de behandelingen werd berekend met gebruik van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltoets.</p> <p>† Omvat proefpersonen die behandeling van of deelname aan het onderzoek staakten vóór week 48 bij DSG of vóór week 24 bij USG vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid, en proefpersonen met hiv-1 RNA ≥ 40 kopieën/ml in de periode tot week 48 bij DSG en tot week 24 bij USG.</p> <p>‡ Omvat proefpersonen die stopten met het onderzoek vanwege een bijwerking of overlijden indien dit resulteerde in een gebrek aan virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het gespecificeerde tijdsinterval.</p> <p>§ Andere redenen omvatten: geen follow-upgegevens beschikbaar, slechte therapietrouw, besluit van de arts, protocoldeviatie, staken van het onderzoek door proefpersoon.</p> <p>Basisregime = ritonavir- of cobicistat-gebooste PI (te weten atazanavir, darunavir of lopinavir), cobicistat-geboost elvitegravir of NNRTI (te weten efavirenz, nevirapine of rilpivirine), in alle gevallen toegediend met twee NRTI's.</p>		

Stopzetting vanwege ongewenste voorvallen

In een samengevoegde analyse waarbij gegevens van twee onderzoeken bij niet eerder behandelde proefpersonen (P007 en DRIVE-AHEAD) gecombineerd werden, werd een lager aandeel van proefpersonen die in week 48 gestopt waren wegens een ongewenst voorval waargenomen voor de gecombineerde doravirine (100 mg) behandelgroepen (2,8 %) vergeleken met de gecombineerde EFV-behandelgroep (6,1 %) (verschil in behandeling -3,4 %, p-waarde 0,012).

Pediatrische populatie

De werkzaamheid van doravirine is beoordeeld in combinatie met lamivudine en tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF) in een open-label, eenarmige studie bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrie patiënten van 12 < 18 jaar (IMPAACT 2014 (Protocol 027)).

Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 15 jaar (bereik: 12 tot 17), 58 % was vrouw, 78 % was Aziatisch en 22 % was zwart. De mediane CD4⁺ T-celtelling was 713 cellen per mm³ (bereik: 84 tot 1397). Na overschakeling op DOR/3TC/TDF bleef 95 % (41/43) van de virologisch onderdrukte proefpersonen onderdrukt (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) in week 24 en 93 % (40/43) bleef onderdrukt (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) in week 48.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met doravirine in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten voor de behandeling van infectie met humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1). Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van doravirine werd onderzocht bij gezonde proefpersonen en bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen. De farmacokinetiek van doravirine bij gezonde proefpersonen en bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen is vergelijkbaar. Op dag 2 was over het algemeen een 'steady state' bereikt bij dosering eenmaal daags, met accumulatie-ratio's van 1,2 tot 1,4 voor de AUC₀₋₂₄, C_{max} en C₂₄. De 'steady state' farmacokinetiek van doravirine volgend op het toedienen van 100 mg eenmaal daags aan met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse, is hieronder aangegeven.

Parameter GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ µg·u/ml	C _{max} µg/ml	C ₂₄ µg/ml
Doravirine 100 mg eenmaal daags	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geometrisch gemiddelde, % CV: geometrische variatiecoëfficiënt

Na orale toediening worden 2 uur na de toediening piekplasmaconcentraties bereikt. Doravirine heeft een geschatte absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 64 % voor de 100 mg tablet.

Effect van voedsel op orale absorptie

Het toedienen van een enkele doravirinetablet met een vetrijke maaltijd aan gezonde proefpersonen resulteerde in een toename in de AUC en C₂₄ van doravirine van respectievelijk 16% en 36%, terwijl het geen groot effect had op de C_{max}.

Distributie

Op basis van toediening van een intraveneuze microdosis bedraagt het distributievolume van doravirine 60,5 l. Doravirine is ongeveer voor 76 % gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Op basis van *in vitro*-gegevens wordt doravirine voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A.

Eliminatie

Doravirine heeft een terminale halfwaardetijd (t_{1/2}) van ongeveer 15 uur. Doravirine wordt voornamelijk geëlimineerd door oxidatieve omzetting gemedieerd door CYP3A4. Uitscheiding van ongewijzigd geneesmiddel via de gal kan bijdragen aan de eliminatie van doravirine, maar deze eliminatieroute is naar verwachting niet significant. Uitscheiding van ongewijzigd geneesmiddel via de urine is gering.

Nierfunctiestoornis

Uitscheiding van doravirine via de nieren is gering. In een onderzoek waarbij 8 proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis vergeleken werden met 8 proefpersonen zonder verminderde nierfunctie was de blootstelling bij een enkele dosis doravirine 31 % hoger bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis. Bij een populatiefarmacokinetische analyse, waarin proefpersonen werden geïncludeerd met een CrCl van tussen de 17 en 317 ml/min, had de nierfunctie geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van doravirine. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Doravirine is niet bestudeerd bij patiënten met terminaal nierfalen of bij dialysepatiënten (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Doravirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. Er was geen klinisch relevant verschil in de farmacokinetiek van doravirine in een onderzoek waarin 8 proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (geclassificeerd als Child-Pugh-score B, voornamelijk vanwege toegenomen scores voor encefalopathie en ascites) vergeleken werden met 8 proefpersonen zonder leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Doravirine is niet bestudeerd bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score C) (zie rubriek 4.2).

Pediatrische populatie

De gemiddelde blootstelling aan doravirine bij 54 pediatrie patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een gewicht van ten minste 35 kg die doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil kregen toegediend in IMPAACT 2014 (Protocol 027) was vergelijkbaar met volwassenen na toediening van doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil (tabel 7).

Tabel 7: Steady state farmacokinetiek voor doravirine na toediening van doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil bij met hiv geïnfecteerde pediatrie patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een gewicht van ten minste 35 kg

Parameter*	Doravirine†
AUC ₀₋₂₄ (µg•u/ml)	16,4 (24)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)

*Voorgesteld als geometrisch gemiddelde (% CV: geometrische variatiecoëfficiënt)
†Van populatie-PK-analyse (n=54)
Afkortingen: AUC = oppervlakte onder de tijdconcentratiecurve; C_{max} = maximale concentratie; C₂₄ = concentratie bij 24 uur

Ouderen

Hoewel een beperkt aantal personen van 65 jaar en ouder is geïnccludeerd (n = 36), zijn er geen klinisch relevante verschillen bij de farmacokinetiek van doravirine vastgesteld bij proefpersonen van 65 jaar of ouder in vergelijking met proefpersonen jonger dan 65 jaar in een fase 1-onderzoek of in een populatiefarmacokinetische analyse. Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geslacht

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen vastgesteld tussen mannen en vrouwen ten aanzien van doravirine.

Etnische afkomst

Er zijn geen klinisch relevante verschillen vastgesteld tussen mensen met verschillende etnische afkomst in de farmacokinetiek van doravirine. Dit is gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse van doravirine bij gezonde en met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

Er zijn reproductie-onderzoeken met oraal toegediende doravirine uitgevoerd bij ratten en konijnen bij blootstellingen van ongeveer 9 keer (ratten) en 8 keer (konijnen) de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen humane dosis (RHD, *recommended human dose*) zonder effecten op embryonale-foetale (ratten en konijnen) of pre-/postnatale (ratten) ontwikkeling. Uit onderzoek bij drachtige ratten en konijnen is gebleken dat doravirine wordt overgedragen naar de foetus via de placenta, met foetale plasmaconcentraties tot aan 40 % (konijnen) en 52 % (ratten) van de maternale concentraties waargenomen op Dag 20 van de dracht.

Doravirine werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten na orale toediening, met melkconcentraties van ongeveer 1,5 keer die van maternale plasmaconcentraties.

Carcinogenese

Bij onderzoek naar de carcinogeniteit van orale doravirine bij muizen en ratten op lange termijn wees niets op carcinogeen potentieel bij geschatte blootstellingen tot 6 keer (muizen) en 7 keer (ratten) de menselijke blootstellingen bij de RHD.

Mutagenese

Doravirine was niet genotoxisch in een reeks van *in vitro*- of *in vivo*-onderzoeken.

Vermindering van vruchtbaarheid

Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid, paringsprestatie of vroege embryonale ontwikkeling, wanneer doravirine werd toegediend aan ratten tot 7 keer de blootstelling bij mensen bij de RHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Natriumcroscarmellose (E468)
Hypromelloseacetaatsuccinaat
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Filmomhulling

Carnaubawas (E903)
Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden
Na eerste opening van de fles binnen 35 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke fles. Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht. Verwijder het droogmiddel niet. Dit geneesmiddel hoeft niet op een speciale temperatuur te worden bewaard. Voor bewaarcondities na eerste opening van de fles zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat een hogedichtheidspolyethyleen (HDPE)-fles met een kindveilige sluiting van polypropyleen met silicagel als droogmiddel.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- 1 fles met 30 filmomhulde tabletten
- 90 filmomhulde tabletten (3 flessen van 30 filmomhulde tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018
Datum van laatste verlenging: 7 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau
<https://www.ema.europa.eu>.