

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pifeltro 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg doravirin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 222 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Hvid, oval tablet, 19,00 mm x 9,50 mm, med virksomhedslogo og 700 præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pifeltro er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandling af humant immundefekt virus type 1 (hiv-1)-inficerede voksne og unge i alderen 12 år og derover, som vejer mindst 35 kg, uden tidligere eller nuværende tegn på resistens over for non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI)-klassen (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Den anbefalede dosis er en 100 mg tablet oralt en gang dagligt med eller uden mad.

Dosisjustering

Hvis Pifeltro administreres sammen med rifabutin, skal en 100 mg tablet Pifeltro tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af doravirin og andre moderate CYP3A-induktorer er ikke blevet vurderet, men der forventes en nedsat koncentration af doravirin. Hvis administration sammen med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatethyl) ikke kan undgås, skal en 100 mg tablet Pifeltro tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).

Glemte dosis

Hvis patienten glemmer en dosis Pifeltro inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten tage den så hurtigt som muligt og genoptage den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer en dosis i mere end 12 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis og i stedet tage den næste dosis på det sædvanlige planlagte tidspunkt. Patienten må ikke tage 2 doser på en gang.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af doravirin hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af doravirin hos patienter med let nedsat, moderat nedsat eller svært nedsat nyrefunktion. Doravirin er ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom (ESRD) og er ikke undersøgt hos dialysepatienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af doravirin hos patienter med let nedsat (Child-Pugh-klasse A) eller moderat nedsat (Child-Pugh-klasse B) leverfunktion. Doravirin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Det er ukendt, om eksponeringen for doravirin vil stige hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Det tilrådes derfor at udvise forsigtighed, når doravirin administreres til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Pifeltros sikkerhed og virkning hos børn under 12 år eller hos børn, som vejer under 35 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Pifeltro skal tages oralt, en gang dagligt med eller uden mad og sluges hel (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med lægemidler, der er potente CYP3A-enzyminduktorer, er kontraindiceret, da der forventes at forekomme et signifikant fald i plasmakoncentrationen af doravirin, hvilket kan nedsætte Pifeltros virkning (se pkt. 4.4 og 4.5). Disse lægemidler omfatter, men er ikke begrænset til, følgende:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin, rifapentin
- perikon (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumacaftor.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

NNRTI-substitutioner og brug af doravirin

Doravirin er ikke blevet vurderet hos patienter med tidligere virologisk svigt ved anden antiretroviral behandling. NNRTI-associerede mutationer detekteret ved screening var del af eksklusionskriterierne i fase 2b/3-studierne. Der er ikke klarlagt et *breakpoint* for reduktion i følsomhed forårsaget af forskellige NNRTI-substitutioner, der er forbundet med reduktion i klinisk virkning (se pkt. 5.1). Der er ikke tilstrækkelig klinisk evidens til at understøtte brugen af doravirin hos hiv-1-inficerede patienter med tegn på resistens over for NNRTI-klassen.

Svære kutane bivirkninger (SCARs)

Der er rapporteret svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN), efter markedsføring med regimer indeholdende doravirin (se pkt. 4.8). Patienter bør på ordinationstidspunktet informeres om tegn og symptomer på hudreaktioner, og overvåges nøje herfor. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse

reaktioner, skal regimer, der indeholder doravirin, straks seponeres, og en (passende) alternativ behandling overvejes. Klinisk status bør monitoreres nøje, og passende behandling bør påbegyndes. Hvis patienten ved anvendelse af regimer indeholdende doravirin har udviklet en alvorlig reaktion såsom TEN, må behandling med regimer indeholdende doravirin ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

Brug sammen med CYP3A-induktorer

Doravirin skal ordineres med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan nedsætte eksponeringen for doravirin (se pkt. 4.3 og 4.5).

Immunreaktiveringssyndrom

Immunreaktiveringssyndrom er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling. I den initiale fase af antiretroviral kombinationsbehandling kan patienter med et responderende immunsystem udvikle et inflammatorisk respons på indolente eller residuale opportunistiske infektioner (f.eks. *Mycobacterium avium*-infektion, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni [PCP] eller tuberkulose), hvilket kan nødvendiggøre yderligere vurdering og behandling.

Autoimmune sygdomme (f.eks. Graves sygdom, autoimmun hepatitis, polymyositis og Guillain-Barrés syndrom) er også rapporteret at forekomme ved immunreakivering. Tiden til udbrud varierer dog mere, og udbrud kan forekomme mange måneder efter initiering af behandlingen.

Lactose

Tabletterne indeholder lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på doravirin

Doravirin metaboliseres primært via CYP3A, og lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A, forventes at påvirke doravirins *clearance* (se pkt. 5.2). Doravirin må ikke administreres sammen med lægemidler, der er potente CYP3A-enzyminduktorer, da der forventes at forekomme et signifikant fald i plasmakoncentrationen af doravirin, hvilket kan nedsætte doravirins virkning (se pkt. 4.3 og 5.2).

Administration sammen med den moderate CYP3A-induktor rifabutin nedsatte koncentrationen af doravirin (se tabel 1). Når doravirin administreres sammen med rifabutin, skal dosis af doravirin øges til 100 mg to gange dagligt (doserne skal tages med ca. 12 timers mellemrum) (se pkt. 4.2).

Samtidig administration af doravirin og andre moderate CYP3A-induktorer er ikke vurderet, men der forventes en nedsat koncentration af doravirin. Hvis administration sammen med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatethyl) ikke kan undgås, skal dosis af doravirin øges til 100 mg to gange dagligt (doserne skal tages med ca. 12 timers mellemrum) (se pkt. 4.2).

Samtidig administration af doravirin og lægemidler, der er CYP3A-hæmmere, kan resultere i en øget plasmakoncentration af doravirin. Dosisjustering er dog ikke nødvendig, når doravirin administreres sammen med CYP3A-hæmmere.

Doravirins indvirkning på andre lægemidler

Det er ikke sandsynligt, at doravirin ved en dosis på 100 mg en gang dagligt har en klinisk relevant indvirkning på plasmakoncentrationen af lægemidler, der er afhængige af transportproteiner for at blive absorberet og/eller elimineret, eller der metaboliseres via CYP-enzymet.

Samtidig administration af doravirin og det følsomme CYP3A-substrat midazolam gav dog et fald på 18% i eksponering for midazolam, hvilket tyder på, at doravirin kan være en svag CYP3A-induktor. Derfor skal der udvises forsigtighed, når doravirin administreres sammen med lægemidler, der er følsomme CYP3A-substrater, og som også har et smalt terapeutisk vindue (f.eks. tacrolimus og sirolimus).

Interaktionstabel

Tabel 1 viser de dokumenterede og andre potentielle lægemiddelinteraktioner med doravirin, men er ikke udtømmende (stigning angives med ↑, fald angives med ↓ og ingen ændring med ↔).

Tabel 1: Doravirins interaktioner med andre lægemidler

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin
Syrereducerende midler		
antacidum (aluminium- og magnesiumhydroxid, oral suspension) (20 ml enkeltdosis, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
pantoprazol (40 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
omeprazol	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Angiotensinkonverterende enzymhæmmere		
lisinopril	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ lisinopril	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Antiandrogener		
enzalutamid	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Antibiotika		
nafcillin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en tablet doravirin tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).
Antikonvulsiva		

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin
carbamazepin oxcarbazepin phenobarbital phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Antidiabetika		
metformin (1 000 mg enkeltdosis, doravirin 100 mg en gang dagligt)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
canagliflozin liraglutid sitagliptin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ canagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Midler mod diarré		
telotristatethyl	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en tablet doravirin tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).
Midler mod urinsyreigt og urikosuriske midler		
lesinurad	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en tablet doravirin tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).
Antimykobakterielle midler		
Enkeltdosis rifampicin (600 mg enkeltdosis, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Flere doser rifampicin (600 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (CYP3A-induktion)	
rifapentin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
rifabutin (300 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (CYP3A-induktion)	Hvis doravirin administreres samtidigt med rifabutin, skal dosis af doravirin øges til 100 mg to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin
Antineoplastiske midler		
mitotan	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Antipsykotika		
thioridazin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en tablet doravirin tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).
Azol-antimykotika		
ketoconazol (400 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (CYP3A-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A4-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Calciumantagonister		
diltiazem verapamil	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Cystisk fibrose-behandling		
lumacaftor	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Endothelinreceptorantagonister		
bosentan	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en tablet doravirin tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin
Hepatitis C-antivirale midler		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir en gang dagligt + 200 mg grazoprevir en gang dagligt, doravirin 100 mg en gang dagligt)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (CYP3A-hæmning) ↔ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir enkeltdosis + 400 mg sofosbuvir enkeltdosis, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↑ doravirin 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
sofosbuvir/velpatasvir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
sofosbuvir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
daclatasvir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir og dasabuvir+/-ritonavir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning grundet ritonavir)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin
dasabuvir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
glecaprevir, pibrentasvir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ribavirin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Naturlægemidler		
perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Hiv-antivirale midler		
Fusions- og CCR5-hæmmere		
enfuvirtid	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin ↔ enfuvirtid	Dosisjustering er ikke nødvendig.
maraviroc	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin ↔ maraviroc	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Proteasehæmmere		
ritonavir [†] -boostede proteasehæmmere (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning) ↔ boostede proteasehæmmere	Dosisjustering er ikke nødvendig.
cobicistat-boostede proteasehæmmere (darunavir, atazanavir)	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning) ↔ boostede proteasehæmmere	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin
Integrasehæmmere af genomoverførsel		
dolutegravir (50 mg en gang dagligt, doravirin 200 mg en gang dagligt)	↔ doravirin 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) (BCRP-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
raltegravir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ritonavir [†] -boostet elvitegravir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning) ↔ elvitegravir	Dosisjustering er ikke nødvendig.
cobicistat-boostet elvitegravir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning) ↔ elvitegravir	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTI)		
tenofovirdisoproxil (245 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C_{max} 0,80 (0,64; 1,01) C₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
lamivudin + tenofovirdisoproxil (300 mg lamivudin enkeltdosis + 245 mg tenofovirdisoproxil enkeltdosis, doravirin 100 mg enkeltdosis)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C₂₄ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin
abacavir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin ↔ abacavir	Dosisjustering er ikke nødvendig.
emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin ↔ emtricitabin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
tenofoviralfenamid	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin ↔ tenofoviralfenamid	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Immunsuppressiva		
tacrolimus sirolimus	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ doravirin ↓ tacrolimus, sirolimus (CYP3A-induktion)	Koncentrationen af tacrolimus og sirolimus i blodet skal monitoreres, da det kan være nødvendigt at justere dosis af disse stoffer.
Kinasehæmmere		
dabrafenib	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en tablet doravirin tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).
Opioidanalgetika		
methadon individualiseret dosis på 20-200 mg en gang dagligt, doravirin 100 mg en gang dagligt	↓ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
buprenorphin naloxon	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ buprenorphin ↔ naloxon	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutisk område	Indvirkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsratio (90% CI)*	Anbefalinger vedrørende administration sammen med doravirin
Orale kontraceptiva		
0,03 mg ethinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel enkeltdosis, doravirin 100 mg en gang dagligt	↔ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
norgestimat/ethinylestradiol	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ norgestimat/ethinylestradiol	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Farmakokinetiske forstærkere		
ritonavir (100 mg to gange dagligt, doravirin 50 mg enkeltdosis)	↑ doravirin AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (CYP3A-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
cobicistat	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Psykostimulantia		
modafinil	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ doravirin (CYP3A-induktion)	Samtidig administration skal undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal en tablet doravirin tages to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg enkeltdosis, doravirin 120 mg en gang dagligt)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Statiner		
atorvastatin (20 mg enkeltdosis, doravirin 100 mg en gang dagligt)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
rosuvastatin simvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Dosisjustering er ikke nødvendig.
↑ = stigning, ↓ = fald, ↔ = ingen ændring. CI = konfidensinterval. *AUC _{0-∞} for enkeltdosis, AUC ₀₋₂₄ for en gang dagligt. †Interaktionen blev kun vurderet med ritonavir.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af doravirin til gravide kvinder.

Register over anvendelse af antiretroviral behandling under graviditet

Med henblik på at monitorere maternelle-føtale udfald hos patienter, der er blevet eksponeret for antiretrovirale lægemidler under graviditeten, er der oprettet et register over anvendelse af antiretroviral behandling under graviditet. Læger tilskyndes til at registrere patienterne i dette register.

Dyreforsøg med doravirin indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør doravirin undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om doravirin udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at doravirin udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om doravirins indvirkning på fertilitet hos mennesker. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af doravirin på fertilitet ved eksponeringsniveauer højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pifeltro påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret træthed, svimmelhed og døsighed under behandlingen med doravirin (se pkt. 4.8). Dette skal tages i betragtning ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I kliniske fase 3-studier med doravirin plus 2 nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTI'er) var de hyppigst rapporterede bivirkninger kvalme (4%) og hovedpine (3%).

Bivirkningstabel

Bivirkninger med doravirin plus 2 NRTI'er fra kliniske fase 3-studier (DRIVE-FORWARD, DRIVE-SHIFT og DRIVE-AHEAD) og erfaring efter markedsføring er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Hyppighederne defineres som Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), eller Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Tabel over bivirkninger associeret med doravirin, som blev anvendt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler

Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Sjælden	pustuløst udslæt
Metabolisme og ernæring	
Ikke almindelig	hypofosfatæmi
Sjælden	hypomagnesiæmi
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	unormale drømme, insomni ¹
Ikke almindelig	mareridt, depression ² , angst ³ , irritabilitet, konfusion, suicidale tanker
Sjælden	aggression, hallucinationer, tilpasningsforstyrrelse, ændret stemningsleje, søvngænger
Nervesystemet	
Almindelig	hovedpine, svimmelhed, døsighed
Ikke almindelig	opmærksomhedsforstyrrelse, hukommelsesbesvær, paræstesi, hypertoni, dårlig søvnkvalitet
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Sjælden	dyspnø, tonsillær hypertrofi
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	kvalme, diarré, flatulens, abdominalsmerter ⁴ , opkastning
Ikke almindelig	obstipation, abdominalt ubehag ⁵ , abdominal distension, dyspepsi, blød afføring ⁶ , gastrointestinale motilitetsforstyrrelser ⁷
Sjælden	tenesmi rectales
Lever og galdeveje	
Ikke kendt	hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	udslæt ⁸
Ikke almindelig	pruritus
Sjælden	allergisk dermatitis, rosacea
Ikke kendt	toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	myalgi, artralgi
Sjælden	muskuloskeletale smerter
Nyrer og urinveje	
Sjælden	akut nyreskade, nyresygdom, sten i urinvejene, nefrolitiasis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	træthed
Ikke almindelig	asteni, utilpashed
Sjælden	brystsmerter, kuldegysninger, smerter, tørst

Hyppighed	Bivirkninger
Undersøgelser	
Almindelig	forhøjet alaninaminotransferase ⁹
Ikke almindelig	forhøjet lipase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet amylase, nedsat hæmoglobin
Sjælden	forhøjet kreatinfosfokinase i blodet
¹ insomni inkluderer: insomni, initial insomni og søvnforstyrrelser ² depression inkluderer: depression, forsænket stemningsleje, major depression (moderat til svær depression) og vedvarende depressive lidelser ³ angst inkluderer: angst og generaliseret angst ⁴ abdominalmerter inkluderer: abdominalmerter og øvre abdominalmerter ⁵ abdominalt ubehag inkluderer: abdominalt ubehag og epigastrisk ubehag ⁶ blød afføring inkluderer: blød afføring og unormal afføring ⁷ gastrointestinale motilitetsforstyrrelser inkluderer: gastrointestinale motilitetsforstyrrelser og hyppig afføring. ⁸ udslæt inkluderer: udslæt, makuløst udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og urticaria ⁹ forhøjet alaninaminotransferase inkluderer: forhøjet alaninaminotransferase og hepatocellulær skade	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Svære kutane bivirkninger (SCARs)

Svære kutane bivirkninger (SCARs), såsom toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapporteret i forbindelse med regimer, der indeholder doravirin (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden af doravirin som en bestanddel af doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil blev vurderet hos 45 hiv-1-inficerede pædiatriske patienter, der var virologisk suppresserede eller behandlingsnaive og i alderen 12 år til under 18 år, til og med uge 48 i et åbent studie (IMPAACT 2014 (Protokol 027)). Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske forsøgspersoner var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der findes ingen information vedrørende potentielle akutte symptomer og tegn på overdosering med doravirin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, ATC-kode: J05AG06

Virkningsmekanisme

Doravirin er en pyridinon-non-nukleosid revers transkriptasehæmmer af hiv-1 og hæmmer hiv-1-replikation ved non-kompetitiv hæmning af hiv-1-revers transkriptase (RT). Doravirin hæmmer ikke de humane cellulære DNA-polymeraser α , β og mitokondrie-DNA-polymerase γ .

Antiviral aktivitet i cellekultur

Doravirin havde en EC_{50} -værdi på $12,0 \pm 4,4$ nM mod vildtype-laboratoriestammer af hiv-1, når det blev testet under tilstedeværelse af 100% normalt humant serum ved brug af MT4-GFP-reporter-celler. Doravirin udviste antiviral aktivitet mod et bredt panel af primære hiv-1-isolater (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) med EC_{50} -værdier fra 1,2 nM til 10,0 nM.

Antiviral aktivitet i kombination med andre antivirale lægemidler mod hiv

Doravirins antivirale aktivitet var ikke antagonistisk ved kombination med non-nukleosid revers transkriptasehæmmerne delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin eller rilpivirin; nukleosid revers transkriptasehæmmerne abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovirdisoproxil eller zidovudin; proteasehæmmerne darunavir eller indinavir; fusionshæmmeren enfuvirtid; CCR5-co-receptorantagonisten maraviroc eller integrasehæmmeren af genomoverførsel raltegravir.

Resistens

I cellekultur

I cellekultur, der havde sit udspring i vildtype-hiv-1 af forskellige oprindelser og undertyper såvel som NNRTI-resistent hiv-1, blev der selekteret for doravirin-resistente stammer. Observerede aminosyresubstitutioner i RT omfattede: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L og Y318F. Substitutionerne V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L og Y318F gav reduktioner på 3,4-70 gange i følsomhed over for doravirin. Y318F i kombination med V106A, V106M, V108I eller F227C gav større reduktion i følsomhed over for doravirin end Y318F alene, hvilket gav en 10 gange reduktion i følsomhed over for doravirin. Der blev ikke selekteret for almindelige NNRTI-resistente mutationer (K103N, Y181C) i *in vitro*-studiet. V106A (der gav en ca. 19 gange ændring) viste sig som en initial substitution i undertype B-virus og V106A eller M i undertype A- og C-virus. Efterfølgende opstod F227(L/C/V) eller L234I ud over V106-substitutionerne (dobbeltmutanter, der gav en > 100 gange ændring).

I kliniske studier

Behandlingsnaive voksne forsøgspersoner

Fase 3-studierne, DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD, inkluderede tidligere ubehandlede patienter (n=747), hvor følgende NNRTI-substitutioner var del af eksklusionskriterierne: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

Følgende *de novo* resistens blev set i resistensanalyse-subgruppen (forsøgspersoner med hiv-1-RNA større end 400 kopier pr. ml ved virologisk svigt eller ved udtræden af studiet før tid, og hvor der var resistensdata).

Tabel 3: Udvikling af resistens op til uge 96 i populationen med protokol-defineret virologisk svigt + populationen med udtræden af studiet før tid

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIer* (383)	DRV + r + NRTIer* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Succesfuld genotype, n	15	18	32	33
Genotypisk resistens over for				
DOR eller kontrol (DRV eller EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI-backbone	2 [†]	0	6	5
Kun M184I/V	2	0	4	4
Kun K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTIer i DOR-armen: FTC/TDF (333) eller ABC/3TC (50); NRTIer i DRV+r-armen: FTC/TDF (335) eller ABC/3TC (48)				
[†] Forsøgspersonerne fik FTC/TDF				
ABC= abacavir; FTC= emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Opståede substitutioner i RT associeret med resistens over for doravirin inkluderede en eller flere af følgende: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R og Y318Y/F.

Virologisk supprimerede voksne forsøgspersoner

DRIVE-SHIFT-studiet inkluderede virologisk supprimerede patienter (N=670) uden behandlingssvigt i anamnesen (se afsnittet Klinisk erfaring). Dokumenteret fravær af genotypisk resistens (forud for start af første behandling) over for doravirin, lamivudin og tenofovir var en del af inklusionskriterierne for de patienter, der skiftede fra et PI- eller INI-baseret regime. NNRTI-substitutionerne var udelukkende de ovenfor nævnte (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD), med undtagelse af RT-substitutionerne K103N, G190A og Y181C (accepteret i DRIVE-SHIFT). Dokumentation for genotypebestemmelse vedrørende resistens forud for behandling var ikke påkrævet for patienter, der skiftede fra et NNRTI-baseret regime.

I det kliniske studie DRIVE-SHIFT var der ingen forsøgspersoner, der udviklede genotypisk eller fænotypisk resistens over for DOR, 3TC eller TDF i de første 48 uger (øjeblikkeligt skift, N=447) eller 24 uger (sent skift, N=209) under behandlingen med DOR/3TC/TDF. En forsøgsperson udviklede RT M184M/I-mutation og fænotypisk resistens over for 3TC og FTC under behandlingen med *baseline*-regimet. Ingen af de 24 forsøgspersoner (11 i den gruppe der skiftede øjeblikkeligt, 13 i den gruppe der skiftede sent) med NNRTI-mutationerne (RT K103N, G190A eller Y181C) ved *baseline* oplevede virologisk svigt til og med uge 48 eller på tidspunktet for seponering af behandlingen.

Pædiatriske forsøgspersoner

I det kliniske studie IMPAACT 2014 (Protokol 027) var der ingen af de forsøgspersoner, der var virologisk supprimerede ved *baseline*, som opfyldte kriterierne for resistensanalyse. I behandlingsnaiv forsøgsperson, som opfyldte de protokoldefinerede kriterier for virologisk svigt (defineret som 2 konsekutive hiv-1-RNA testresultater ≥ 200 kopier/ml i plasma ved eller efter uge 24), blev vurderet med henblik på resistensudvikling; forekomst af genotypisk eller fænotypisk resistens over for doravirin blev ikke påvist.

Krydsresistens

Doravirin er blevet evalueret hos et begrænset antal patienter med NNRTI-resistens (K103N n=7, G190A n=1); alle patienter havde suppression til < 40 kopier/ml i uge 48. Der er ikke klarlagt et

breakpoint for reduktion i følsomhed forårsaget af forskellige NNRTI-substitutioner, der er forbundet med reduktion i klinisk virkning.

Laboratoriestammer af hiv-1 med de almindelige NNRTI-associerede mutationer K103N, Y181C eller K103N/Y181C-substitutioner i RT har en mindre end 3 gange reduktion i følsomhed over for doravirin sammenlignet med vildtype-virus ved vurdering under tilstedeværelsen af 100% normalt humant serum. I *in vitro*-studier var doravirin ved klinisk relevante koncentrationer i stand til at undertrykke følgende NNRTI-associerede substitutioner: K103N, Y181C og G190A.

Et panel af 96 forskelligartede kliniske isolater, der havde NNRTI-associerede mutationer, blev vurderet for følsomhed over for doravirin under tilstedeværelsen af 10% føtalt okseserum. Kliniske isolater med Y188L-substitutionen eller V106-substitutioner i kombination med A98G, H221Y, P225H, F227C eller Y318F viste en større end 100-gange reduktion i følsomhed over for doravirin. Andre dokumenterede NNRTI-substitutioner gav en 5-10 gange ændring (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Den kliniske relevans af en 5-10 gange reduktion i følsomhed er ukendt.

Behandlingsrelaterede substitutioner associeret med resistens over for doravirin kan give krydsresistens over for efavirenz, rilpivirin, nevirapin og etravirin. Af de 8 forsøgspersoner, der udviklede en høj grad af resistens over for doravirin i de pivotale studier, havde 6 fænotypisk resistens over for EFV og nevirapin og 3 over for rilpivirin, og 3 havde delvis resistens over for etravirin på baggrund af *Monogram Phenosense*-analysen.

Klinisk erfaring

Behandlingsnaive voksne forsøgspersoner

Doravirins virkning er baseret på analyserne af 96 ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindede, aktivt kontrollerede fase 3-multicenterstudier (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) hos hiv-1-inficerede forsøgspersoner, der ikke tidligere havde fået antiretroviral behandling (n=1.494). NNRTI-substitutioner, der var del af eksklusionskriterierne, er angivet i afsnittet om resistens.

I DRIVE-FORWARD blev 766 forsøgspersoner randomiseret og fik mindst 1 dosis af enten doravirin 100 mg eller darunavir + ritonavir 800 mg + 100 mg en gang dagligt, hver i kombination med emtricitabin/tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) eller abacavir/lamivudin (ABC/3TC) i henhold til investigators valg. Ved *baseline* var forsøgspersonernes medianalder 33 år (interval 18-69 år), 86% havde et CD4⁺ T-celletal, som var større end 200 celler pr. mm³, 84% var mænd, 27% var ikke kaukasiere, 4% var samtidigt inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, 10% havde aids i anamnesen, 20% havde hiv-1-RNA større end 100 000 kopier pr. ml, 13% fik ABC/3TC, og 87% fik FTC/TDF; disse karakteristika var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne.

I DRIVE-AHEAD blev 728 forsøgspersoner randomiseret og fik mindst 1 dosis af enten doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) en gang dagligt. Ved *baseline* var forsøgspersonernes medianalder 31 år (interval 18-70 år), 85% var mænd, 52% var ikke kaukasiere, 3% var samtidigt inficeret med hepatitis B- eller C-virus, 14% havde aids i anamnesen, 21% havde hiv-1-RNA > 100 000 kopier pr. ml, og 12% havde et CD4⁺ T-celletal på < 200 celler pr. mm³; disse karakteristika var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne.

Resultaterne i uge 48 og uge 96 for DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD er vist i tabel 4. Virkningen af doravirin-baserede regimer var konsistent på tværs af demografiske faktorer og prognostiske faktorer ved *baseline*.

Tabel 4: Virkningsrespons (< 40 kopier/ml, *Snapshot*-metode) i pivotale studier

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIer (383)	DRV + r + 2 NRTIer (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Uge 48	83%	79%	84%	80%
Forskel (95% CI)	4,2% (-1,4%; 9,7%)		4,1% (-1,5%; 9,7%)	
Uge 96*	72% (n=379)	64% (n=376)	76% (n=364)	73% (n=364)
Forskel (95% CI)	7,6% (1,0%; 14,2%)		3,3% (-3,1%; 9,6%)	
Resultat i uge 48 (< 40 kopier/ml) efter baseline-faktorer				
Hiv-1-RNA kopier/ml				
≤ 100 000	256/285 (90%)	248/282 (88%)	251/277 (91%)	234/258 (91%)
> 100 000	63/79 (80%)	54/72 (75%)	54/69 (78%)	56/73 (77%)
CD4-tal, celler/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-baggrundsbehandling				
TDF/FTC	276/316 (87%)	267/312 (86%)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90%)	36/43 (84%)		
Undertype af virus				
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%)
Gennemsnitlig CD4-ændring fra baseline				
Uge 48	193	186	198	188
Uge 96	224	207	238	223

*For uge 96 blev visse forsøgspersoner med manglende hiv-1-RNA-data udelukket fra analysen.

P007 var et fase 2b-studie hos hiv-1-inficerede voksne forsøgspersoner, der ikke tidligere havde fået antiretroviral behandling (n=340). I del I blev forsøgspersonerne randomiseret til at få en af 4 doser af doravirin eller EFV, hver i kombination med FTC/TDF. Efter uge 24 blev alle de forsøgspersoner, der var randomiseret til at få doravirin, skiftet over til (eller fastholdt på) doravirin 100 mg. I del II blev yderligere forsøgspersoner randomiseret til at få enten doravirin 100 mg eller EFV, hver i kombination med FTC/TDF. I begge dele af studiet blev doravirin og EFV administreret som blindet behandling, og FTC/TDF blev administreret ublindat.

Tabel 5: Virkningsrespons i uge 24 (*Snapshot*-metode)

	Doravirin 25 mg (N=40) n (%)	Doravirin 50 mg (N=43) n (%)	Doravirin 100 mg (N=42) n (%)	Doravirin 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
Hiv-1-RNA < 40 kopier/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Behandlingsforskelles * (95% CI) †	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Gennemsnitlig CD4-ændring fra baseline (celler/mm³) ‡	154	113	134	141	121
*En positiv værdi favoriserer doravirin i forhold til efavirenz. †95% CI blev beregnet ved hjælp af Miettinen og Nurminen-metoden med vægtning proportionel til størrelsen på hvert stratum (HBV-1-RNA ved screening > 100.000 kopier/ml eller ≤ 100.000 kopier/ml). ‡Metode til håndtering af manglende data: <i>Observed Failure</i> (OF)-metoden. <i>Baseline</i>-CD4-celletal blev “carried forward” for forsøgspersoner, som ophørte med den tildelte behandling på grund af manglende virkning. Bemærk: Både doravirin og efavirenz blev administreret sammen med emtricitabin/tenofoviridisoproxil (FTC/TDF).					

Virologisk supprimerede voksne forsøgspersoner

Virkingen af skiftet fra et *baseline*-regime bestående af to nukleosid revers transkriptasehæmmere i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet PI, eller cobicistat-boostet elvitegravir, eller en NNRTI til DOR/3TC/TDF blev evalueret i et randomiseret, åbent studie (DRIVE-SHIFT) hos virologisk supprimerede hiv-1-inficerede voksne. Forsøgspersonerne skal have været virologisk supprimerede (hiv-1 RNA < 40 kopier/ml) på deres *baseline*-regime i mindst 6 måneder før indtræden i studiet, uden virologisk svigt i anamnesen, og med dokumenteret fravær af RT-substitutioner, der kan give resistens over for doravirin, lamivudin og tenofovir (se afsnittet Resistens).

Forsøgspersonerne blev randomiseret til enten at skifte til DOR/3TC/TDF ved *baseline* [N=447, *Immediate Switch Group* (ISG)] eller blive på deres *baseline*-regime indtil uge 24, hvor de skiftede til DOR/3TC/TDF [N=223, *Delayed Switch Group* (DSG)]. Ved *baseline* var forsøgspersonernes gennemsnitsalder 43 år, 16% var kvinder og 24% var ikke kaukasiere.

I DRIVE-SHIFT-studiet blev øjeblikkeligt skift til DOR/3TC/TDF påvist at være non-inferiørt ved uge 48 i forhold til at fortsætte på *baseline*-regimet ved uge 24, som det blev vurderet hos den del af forsøgspersonerne, der havde hiv-1 RNA < 40 kopier/ml. Behandlingsresultaterne er vist i tabel 6. Der sås overensstemmende resultater for sammenligningen ved studiets uge 24 i hver behandlingsgruppe.

Tabel 6: Virkningsrespons (*Snapshot*-metode) i DRIVE-SHIFT-studiet

Resultat	DOR/3TC/TDF En gang dagligt ISG Uge 48 N=447	Baseline-regime DSG Uge 24 N=223
Hiv-1 RNA < 40 kopier/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, Forskel (95 % CI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Del (%) af forsøgspersoner med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml med baseline-regime modtog		
Ritonavir- eller cobicistat-boostet PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-boostet elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Del (%) af forsøgspersoner med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml ved baseline CD4 ⁺ T-celletal (celler/mm ³)		
< 200 celler/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celler/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopier/ml [†]	3 %	4 %
Ingen virologiske data inden for tidsvinduet	8 %	3 %
Udtrådt af studie på grund af bivirkning eller død [‡]	3 %	0
Udtrådt af studie af andre grunde [§]	4 %	3 %
I studie men manglende data i tidsvinduet	0	0
*95 % CI for behandlingsforskellen blev kalkuleret ved hjælp af den stratum-justerede Mantel-Haenszel-metode. [†]Inkluderer forsøgspersoner som ophørte med studiebehandlingen eller udtrådte af studiet før uge 48 for ISG eller før uge 24 for DSG på grund af mangel på eller tab af virkning og forsøgspersoner med hiv-1 RNA ≥ 40 kopier/ml i uge 48-vinduet for ISG og i uge 24-vinduet for DSG. [‡]Inkluderer forsøgspersoner, som udtrådte af studiet på grund af bivirkninger (AE) eller død, hvis dette resulterede i ingen virologiske data ved behandling under det specificerede vindue. [§]Andre grunde inkluderer: tabt i forhold til follow-up, non-compliance med studiebehandlingen, lægelig beslutning, protokolafvigelse, forsøgspersonens udtræden af studiet. Baseline-regime = ritonavir- eller cobicistat-boostet PI (især atazanavir, darunavir eller lopinavir), eller cobicistat-boostet elvitegravir eller NNRTI (især efavirenz, nevirapin eller rilpivirin), hver især administreret sammen med to NRTI'er.		

Udtræden af studiet på grund af bivirkninger

I en poollet analyse, hvor data fra to studier med behandlingsnaive forsøgspersoner (P007 og DRIVE-AHEAD) blev kombineret, blev der ved uge 48 set en lavere andel af forsøgspersoner, der var udtrådt af studiet på grund af en bivirkning, for de kombinerede doravirin (100 mg)-behandlingsgrupper (2,8%) sammenlignet med den kombinerede EFV-behandlingsgruppe (6,1%) (behandlingsforskel -3,4%; p-værdi 0,012).

Pædiatrisk population

Doravirins virkning blev vurderet i kombination med lamivudin og tenofoviridisoproxil (DOR/3TC/TDF) i et åbent studie med en arm hos hiv-1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 år til under 18 år (IMPAACT 2014 (Protokol 027)).

Ved *baseline* var forsøgspersonernes medianalder 15 år (interval 12 til 17), 58% var kvinder, 78% var asiater og 22% var negroide, og det gennemsnitlige CD4⁺ T-celletal var 713 celler pr. mm³ (interval 84 til 1.397). Efter skift til DOR/3TC/TDF forblev 95% (41/43) af de virologisk suppresserede forsøgspersoner suppresserede (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) ved uge 24, og 93% (40/43) forblev suppresserede (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) ved uge 48.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med doravirin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af humant immundefektvirus-1 (hiv-1)-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Doravirins farmakokinetik blev undersøgt hos raske forsøgspersoner og hiv-1-inficerede forsøgspersoner. Doravirins farmakokinetik er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hiv-1-inficerede forsøgspersoner. *Steady state* blev generelt nået på dag 2 ved dosering en gang dagligt, med akkumuleringsforhold på 1,2 til 1,4 for AUC₀₋₂₄, C_{max} og C₂₄. Doravirins farmakokinetik ved *steady state* efter administration af 100 mg en gang dagligt til hiv-1-inficerede forsøgspersoner på baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse er vist nedenfor.

Parameter GM (%CV)	AUC ₀₋₂₄ µg·t/ml	C _{max} µg/ml	C ₂₄ µg/ml
Doravirin 100 mg en gang dagligt	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: Geometrisk gennemsnit, %CV: Geometrisk variationskoefficient.

Efter oral dosering nås *peak*-plasmakoncentrationen 2 timer efter dosering. Doravirin har en estimeret absolut biotilgængelighed på ca. 64% for 100 mg tabletten.

Fødevarers indvirkning på oral absorption

Administration af en enkelt doravirin-tablet sammen med et fedtholdigt måltid til raske forsøgspersoner gav en stigning på henholdsvis 16% og 36% i AUC og C₂₄ for doravirin, mens C_{max} ikke blev påvirket signifikant.

Fordeling

Baseret på administration af en intravenøs mikrodosis er doravirins fordelingsvolumen 60,5 l. Doravirin er ca. 76% bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

På baggrund af *in vitro*-data metaboliseres doravirin primært via CYP3A.

Elimination

Doravirin har en terminal halveringstid (t_{1/2}) på ca. 15 timer. Doravirin elimineres primært via oxidativ metabolisme medieret af CYP3A4. Biliær udskillelse af uomdannet lægemiddel kan bidrage til

elimineringen af doravirin, men denne eliminationsvej forventes ikke at være signifikant. Uomdannet lægemiddel udskilles i mindre grad via urinen.

Nedsat nyrefunktion

Doravirin udskilles i mindre grad via nyrerne. I et studie, hvor 8 forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion blev sammenlignet med 8 forsøgspersoner uden nedsat nyrefunktion, var enkeltdosis-eksponeringen for doravirin 31% højere hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion. I en farmakokinetisk populationsanalyse, der inkluderede forsøgspersoner med CrCl mellem 17 og 317 ml/min, havde nyrefunktion ingen klinisk relevant indvirkning på doravirins farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat, moderat nedsat eller svært nedsat nyrefunktion. Doravirin er ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller hos patienter i dialysebehandling (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Doravirin metaboliseres og elimineres primært via leveren. Der var ingen klinisk relevant forskel i doravirins farmakokinetik i et studie, hvor 8 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (primært klassificeret som Child-Pugh-score B grundet øgede encefalopati- og ascites-scorer) blev sammenlignet med 8 forsøgspersoner uden nedsat leverfunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat eller moderat nedsat leverfunktion. Doravirin er ikke undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score C) (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Den gennemsnitlige eksponering for doravirin var sammenlignelig med eksponeringen hos 54 pædiatriske patienter i alderen 12 år til under 18 år, som vejede mindst 35 kg, og som fik doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil i IMPAACT 2014 (Protokol 027) i forhold til voksne efter administration af doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil (tabel 7).

Tabel 7: Doravirins farmakokinetik ved steady-state efter administration af doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil hos hiv-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 år til under 18 år, som vejer mindst 35 kg

Parameter*	Doravirin†
AUC ₀₋₂₄ (µg•t/ml)	16,4 (24)
C _{max} (µg/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/ml)	0,379 (42)
*Vist som geometrisk gennemsnit (%CV: geometrisk variationskoefficient) †Fra farmakokinetisk populationsanalyse (n=54) Forkortelser: AUC=arealet under plasmakonzentrationskurven over tid; C _{max} =maksimal koncentration; C ₂₄ =koncentration ved 24 timer	

Ældre

Selvom der er inkluderet et begrænset antal forsøgspersoner i alderen 65 år eller derover (n=36), er ingen klinisk relevante forskelle i doravirins farmakokinetik identificeret hos forsøgspersoner på mindst 65 år sammenlignet med forsøgspersoner under 65 år i et fase 1-studie eller i en farmakokinetisk populationsanalyse. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Køn

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder er identificeret for doravirin.

Race

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse af doravirin hos raske og hiv-1-inficerede forsøgspersoner er der ikke identificeret klinisk relevante racemæssige forskelle i doravirins farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Reproduktionstoksicitet

Der er udført reproduktionsstudier med oralt administreret doravirin hos rotter og kaniner ved eksponeringer ca. 9 gange (rotter) og 8 gange (kaniner) eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis til mennesker (RHD) uden indvirkning på den embryo-føtale (rotter og kaniner) eller præ-/postnatale (rotter) udvikling. Studier med drægtige rotter og kaniner viste, at doravirin overføres til fosteret via placenta og gav føtale plasmakoncentrationer på op til 40% (kaniner) og 52% (rotter) af de koncentrationer, der er observeret hos moderdyrene på dag 20 i drægtighedsperioden.

Doravirin blev udskilt i mælken fra diegivende rotter efter oral administration og gav mælkekonzentrationer, der var ca. 1,5 gange plasmakonzentrationerne hos moderdyrene.

Karcinogenese

Langtidskarcinogenicitetsstudier af oralt administreret doravirin hos mus og rotter viste ingen tegn på karcinogent potentiale ved estimerede eksponeringer op til 6 gange (mus) og 7 gange (rotter) eksponeringerne hos mennesker ved RHD.

Mutagenese

Doravirin var ikke genotoksisk i en række *in vitro*- og *in vivo*-analyser.

Indvirkning på fertilitet

Der var ingen indvirkning på fertilitet, formeringsevne eller tidlig embryonal udvikling, når doravirin blev administreret til rotter ved op til 7 gange eksponeringen hos mennesker ved RHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Croscarmelloseatrium (E468)
Hypromelloseacetatsuccinat
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silica, kolloid vandfri (E551)

Filmovertræk

Carnaubavoks (E903)
Hypromellose (E464)
Lactosemonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

Efter første åbning af flasken skal lægemidlet anvendes inden for 35 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale flaske. Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Tørremidlet må ikke fjernes. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. For opbevaringsforhold efter første åbning af flasken se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver karton indeholder en højdensitetspolyethylen (HDPE)-flaske med et børnesikret polypropylen-låg med silicagel-tørremiddel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- 1 flaske med 30 filmovertrukne tabletter
- 90 filmovertrukne tabletter (3 flasker a 30 filmovertrukne tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2018

Dato for seneste fornyelse: 07. juli 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pifeltro 100 mg filmovertrukne tabletter
doravirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg doravirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
90 (3 flasker a 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse. Sluges hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1332/001
EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pifeltro

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**Etiket til tabletf flaske****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pifeltro 100 mg filmovert rukne tabletter
doravirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovert rukken tablet indeholder 100 mg doravirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovert rukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Sluges hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pifeltro 100 mg filmovertrukne tabletter doravirin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pifeltro
3. Sådan skal du tage Pifeltro
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Pifeltro er

Pifeltro anvendes til behandling af infektion med hiv ('humant immundefekt-virus'). Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes 'antiretrovirale lægemidler'.

Pifeltro indeholder det aktive stof doravirin – en non-nukleosid revers transkriptasehæmmer (NNRTI).

Anvendelse

Pifeltro anvendes til behandling af hiv-infektion hos voksne og unge i alderen 12 år og derover, som vejer mindst 35 kg. Hiv er det virus, der forårsager aids ('erhvervet immundefektsyndrom'). Du må ikke tage Pifeltro, hvis lægen har fortalt dig, at det virus, som forårsager din infektion, er resistent (modstandsdygtigt) over for doravirin.

Pifeltro skal anvendes i kombination med andre lægemidler mod hiv.

Virkning

Når Pifeltro anvendes sammen med andre lægemidler, virker det ved at hæmme hiv-virusets evne til at formere sig (lave kopier af sig selv) i kroppen. Dette hjælper med at:

- nedsætte mængden af hiv i dit blod (dette kaldes din 'virusmængde')
- øge antallet af en slags hvide blodlegemer, der kaldes 'CD4⁺ T-celler'. Dette kan gøre dit immunforsvar stærkere og kan nedsætte din risiko for tidlig død eller for at få infektioner, som følge af at dit immunforsvar er svækket.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pifeltro

Tag ikke Pifeltro

- hvis du er allergisk over for doravirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pifeltro (angivet i punkt 6)
- hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:
 - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (lægemidler mod krampeanfald)
 - rifampicin, rifapentin (lægemidler mod tuberkulose)
 - perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel mod depression og angst) eller lægemidler, der indeholder perikon
 - mitotan (et lægemiddel til behandling af kræft)
 - enzalutamid (et lægemiddel til behandling af prostatakræft)
 - lumacaftor (et lægemiddel til behandling af cystisk fibrose).

Tag ikke Pifeltro, hvis ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Pifeltro. Se også punktet “Brug af andre lægemidler sammen med Pifeltro”.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Pifeltro.

Alvorlige hudreaktioner

Der er rapporteret alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, i forbindelse med behandling med Pifeltro. Stop behandling med Pifeltro og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogen af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner beskrevet i punkt 4.

Immunreaktiveringssyndrom

Dette kan opstå, når du begynder at tage en hvilken som helst hiv-medicin, herunder dette lægemiddel. Dit immunforsvar kan blive stærkere og begynde at bekæmpe infektioner, der har været skjult i din krop i lang tid. Fortæl det straks til lægen, hvis du begynder at få nye symptomer, efter at du er startet med din hiv-medicin.

Autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) kan også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn under 12 år eller børn, som vejer under 35 kg.

Anvendelse af Pifeltro til børn under 12 år eller børn, som vejer under 35 kg, er endnu ikke undersøgt.

Brug af andre lægemidler sammen med Pifeltro

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Årsagen er, at andre lægemidler kan påvirke, hvordan Pifeltro virker, og Pifeltro kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker.

Der er visse lægemidler, som du ikke må tage sammen med Pifeltro. Se listen under punktet “Tag ikke Pifeltro”.

Kontakt lægen, før du tager følgende lægemidler sammen med Pifeltro, da lægen kan blive nødt til at ændre på dosis af din medicin:

- bosentan (et lægemiddel til behandling af lungesygdom)
- dabrafenib (et lægemiddel til behandling af hudkræft)
- lesinurad (et lægemiddel til behandling af urinsyreigt)
- modafinil (et lægemiddel til behandling af overdreven søvnighed)
- nafcillin (et lægemiddel til behandling af visse bakterieinfektioner)
- rifabutin (et lægemiddel til behandling af visse bakterieinfektioner, f.eks. tuberkulose)
- telotristatethyl (et lægemiddel til behandling af diarré hos personer med karcinoidsyndrom)
- thioridazin (et lægemiddel til behandling af psykiske lidelser såsom skizofreni).

Hvis lægen beslutter, at du skal tage disse lægemidler sammen med Pifeltro, skal du tage 1 tablet Pifeltro to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum).

Det kan være nødvendigt for lægen at kontrollere medicinindholdet i blodet eller holde øje med, om du får bivirkninger, hvis du tager følgende lægemidler sammen med Pifeltro:

- sirolimus (et lægemiddel, der anvendes til at kontrollere din krops immunrespons efter en transplantation)
- tacrolimus (et lægemiddel, der anvendes til at kontrollere din krops immunrespons efter en transplantation).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds om risici og fordele ved at tage Pifeltro. Det bør undgås at anvende dette lægemiddel under graviditet. Dette skyldes, at det ikke er undersøgt under graviditet, og det er ukendt, om det kan skade dit ufødte barn, mens du er gravid.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vær forsigtig, når du fører motorkøretøj, kører på cykel eller betjener maskiner, hvis du føler dig træt, svimmel eller søvnig, efter at du har taget dette lægemiddel.

Pifeltro indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter (lactose).

3. Sådan skal du tage Pifeltro

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Lægemidlet skal anvendes i kombination med andre lægemidler mod hiv.

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis er 1 tablet en gang dagligt. Hvis du tager visse lægemidler, kan lægen blive nødt til at ændre den mængde doravirin, du tager. Se punktet "Brug af andre lægemidler sammen med Pifeltro" for en liste over lægemidler.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

- Slug tabletten hel (du må ikke knuse eller tygge tabletten).
- Dette lægemiddel kan tages med mad eller mellem måltiderne.

Hvis du har taget for meget Pifeltro

Du må ikke tage mere end den anbefalede dosis. Hvis du kommer til at tage mere, skal du kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage Pifeltro

- Det er vigtigt, at du ikke glemmer eller springer doser af dette lægemiddel over.
- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis din næste dosis imidlertid skal tages inden for 12 timer, så spring den glemte dosis over, og tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt herefter din behandling som før.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du holder op med at tage Pifeltro

Sørg for ikke at løbe tør for dette lægemiddel. Forny din recept, eller kontakt lægen, inden du løber tør.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at have talt med lægen.

Stop behandling med Pifeltro og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogen af følgende symptomer: rødlige ikke-hævede, mållignende eller cirkulære pletter på maven, ofte med centrale blærer, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan forekomme efter feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse). Hyppigheden af disse reaktioner kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Andre bivirkninger, som kan forekomme

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:

- unormale drømme, søvnbesvær (søvnløshed)
- hovedpine, svimmelhed, søvnighed
- kvalme, diarré, mavesmerter, opkastning, luft i maven (flatulens)
- udslæt
- træthedsfølelse.

Blodprøver kan også vise:

- øget indhold af leverenzzymer (ALAT).

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:

- mareridt, depression, angst, irritabilitet, forvirring, selvmordstanker
- koncentrationsbesvær, hukommelsesproblemer, prikken og snurren i hænder og fødder, muskelstivhed, dårlig søvnkvalitet
- højt blodtryk
- forstoppelse, mavegener, hævet eller oppustet mave (abdominal distension), fordøjelsesproblemer, blød afføring, mavekramper
- kløe
- muskelsmerter, ledsmerter
- svaghedsfølelse, generel følelse af ubehag.

Blodprøver kan også vise:

- nedsat indhold af fosfat
- forhøjet indhold af leverenzzymer (ASAT)

- forhøjet indhold af lipase
- forhøjet indhold af amylase
- nedsat indhold af hæmoglobin.

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:

- aggression, hallucinationer, besvær med at tilpasse sig forandringer, humørsvingninger, søvngænger
- vejrtrækningsproblemer, forstørrede mandler
- følelse af ufuldstændig tømning efter afføring
- inflammation i huden på grund af allergi, rødme på kinder, næse, hage eller pande, buler eller bumser i ansigtet
- nyreskade, nyreproblemer, nyresten
- brystmerter, kuldefølelse, smerter, tørst.

Blodprøver kan også vise:

- nedsat indhold af magnesium
- forhøjet indhold af kreatinfosfokinase.

Ikke kendt: hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data:

- ondt i maven (abdomen) forårsaget af leverbetændelse.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken efter EXP. Lægemidlet skal anvendes inden for 35 dage efter første åbning af flasken.
- Flasken indeholder et tørremiddel, som beskytter tabletterne mod fugt. Lad tørremidlet blive i flasken og lad være med at kassere det, før du er færdig med at tage al medicinen.
- Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.
- Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pifeltro indeholder:

- Aktivt stof: doravirin 100 mg.
- Øvrige indholdsstoffer: croscarmellosenatrium (E468), hypromelloseacetatsuccinat, lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E470b), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460) og silica, kolloid vandfri (E551). Tabletterne er fillovertrukket med et overtræksmateriale med følgende indholdsstoffer: carnaubavoks (E903), hypromellose (E464), lactosemonohydrat, titandioxid (E171) og triacetin (E1518).

Udseende og pakningsstørrelser

Pifeltro fås som en hvid, oval, fillovertrukken tablet med virksomhedslogo og 700 præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- 1 flaske med 30 filmovertukne tabletter
- 90 filmovertukne tabletter (3 flasker a 30 filmovertukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.estonia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.