

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pifeltro 100 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Doravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 222 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Dosierung

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

#### *Dosisanpassungen*

Falls Pifeltro gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, sollte zweimal täglich (mit etwa 12 Stunden Abstand) eine 100-mg-Tablette Pifeltro eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gemeinsame Anwendung von Doravirin mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von Doravirin sind zu erwarten. Ist eine gemeinsame Anwendung mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristat) unumgänglich, sollte zweimal täglich (mit etwa 12 Stunden Abstand) eine 100-mg-Tablette Pifeltro eingenommen werden.

### *Ausgelassene Dosis*

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung von Doravirin erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, bei denen es sich um starke Induktoren von Cytochrom-P450-CYP3A-Enzymen handelt, ist kontraindiziert, da signifikante Verringerungen der Doravirin-Plasmakonzentrationen zu erwarten sind, welche die Wirksamkeit von Pifeltro vermindern könnten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Zu diesen starken Induktoren gehören u. a. die folgenden Arzneimittel:

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### NNRTI-Substitutionen und die Anwendung von Doravirin

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

### Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren

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

### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

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

### Lactose

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Doravirin

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

Die gemeinsame Anwendung mit dem moderaten CYP3A-Induktor Rifabutin verminderte Doravirin-Plasmakonzentrationen (siehe Tabelle 1). Bei gemeinsamer Anwendung von Doravirin mit Rifabutin sollte die Dosis von Doravirin auf 100 mg zweimal täglich erhöht werden (die Dosen sollten mit etwa 12 Stunden Abstand eingenommen werden) (siehe Abschnitt 4.2).

Die gemeinsame Anwendung von Doravirin mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von Doravirin sind zu erwarten. Ist eine gemeinsame Anwendung mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristat) unumgänglich, sollte die Dosis von Doravirin auf

100 mg zweimal täglich erhöht werden (die Dosen sollten mit etwa 12 Stunden Abstand eingenommen werden) (siehe Abschnitt 4.2).

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

#### Wirkung von Doravirin auf andere Arzneimittel

Es ist unwahrscheinlich, dass Doravirin in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich klinisch relevante Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel hat, deren Resorption und/oder Elimination von Transportproteinen abhängt oder die über CYP-Enzyme verstoffwechselt werden.

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

#### Tabellarische Zusammenfassung der Wechselwirkungen

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

**Tabelle 1: Wechselwirkungen von Doravirin mit anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Antazida und Protonenpumpenhemmer		
Antazidum (Aluminium- und Magnesiumhydroxid als Suspension zum Einnehmen) (20 ml als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C <sub>max</sub> 0,86 (0,74; 1,01) C <sub>24</sub> 1,03 (0,94; 1,12)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pantoprazol (40 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C <sub>max</sub> 0,88 (0,76; 1,01) C <sub>24</sub> 0,84 (0,77; 0,92)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Omeprazol	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ACE-Inhibitoren		
Lisinopril	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Lisinopril	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Antiandrogene		
Enzalutamid	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

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

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Rifabutin (300 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,15) C <sub>24</sub> 0,32 (0,28; 0,35) (Induktion von CYP3A)	Falls Doravirin gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, so ist die Doravirin-Dosis auf 100 mg zweimal täglich zu erhöhen (einzunehmen mit etwa 12 Stunden Abstand).
<b>Antineoplastische Arzneimittel</b>		
Mitotan	Wechselwirkung nicht untersucht.  Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
<b>Antipsychotika</b>		
Thioridazin	Wechselwirkung nicht untersucht.  Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa 12 Stunden Abstand).
<b>Azol-Antimykotika</b>		
Ketoconazol (400 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↑ Doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C <sub>max</sub> 1,25 (1,05; 1,49) C <sub>24</sub> 2,75 (2,54; 2,98) (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Wechselwirkungen nicht untersucht.  Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>Calciumkanalblocker</b>		
Diltiazem Verapamil	Wechselwirkungen nicht untersucht.  Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose)</b>		
Lumacaftor	Wechselwirkung nicht untersucht.  Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
<b>Endothelin-Rezeptorantagonisten</b>		
Bosentan	Wechselwirkung nicht untersucht.  Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa 12 Stunden Abstand).

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Antivirale Wirkstoffe gegen Hepatitis C		
Elbasvir + Grazoprevir (Elbasvir 50 mg einmal täglich + Grazoprevir 200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich)	<p>↑ Doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C<sub>max</sub> 1,41 (1,25; 1,58) C<sub>24</sub> 1,61 (1,45; 1,79) (Hemmung von CYP3A)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C<sub>max</sub> 0,96 (0,91; 1,01) C<sub>24</sub> 0,96 (0,89; 1,04)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C<sub>max</sub> 1,22 (1,01; 1,47) C<sub>24</sub> 0,90 (0,83; 0,96)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ledipasvir + Sofosbuvir (Ledipasvir 90 mg als Einzeldosis + Sofosbuvir 400 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	<p>↑ Doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C<sub>max</sub> 1,11 (0,97; 1,27) C<sub>24</sub> 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ Ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C<sub>max</sub> 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ Sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C<sub>max</sub> 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C<sub>max</sub> 1,03 (0,97; 1,09)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir/Velpatasvir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Daclatasvir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ombitasvir /Paritaprevir /Ritonavir und Dasabuvir +/- Ritonavir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A durch Ritonavir)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Dasabuvir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Glecaprevir, Pibrentasvir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.



Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Ribavirin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antiretrovirale Wirkstoffe gegen HIV		
Fusionsinhibitoren		
Enfuvirtid	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Enfuvirtid	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Maraviroc	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Maraviroc	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Protease-Inhibitoren (PIs)		
Ritonavir <sup>†</sup> -geboosterte PIs (Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ geboosterte PIs	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Cobicistat-geboosterte PIs (Darunavir, Atazanavir)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ geboosterte PIs	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren		
Dolutegravir (50 mg einmal täglich, Doravirin 200 mg einmal täglich)	↔ Doravirin AUC 1,00 (0,89; 1,12) C <sub>max</sub> 1,06 (0,88; 1,28) C <sub>24</sub> 0,98 (0,88; 1,09) ↑ Dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C <sub>max</sub> 1,43 (1,20; 1,71) C <sub>24</sub> 1,27 (1,06; 1,53) (Hemmung von BCRP)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Raltegravir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Raltegravir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Ritonavir <sup>†</sup> -geboostertes Elvitegravir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ Elvitegravir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Cobicistat geboostertes Elvitegravir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ Elvitegravir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>		
Tenofoviridisoproxil (245 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C <sub>max</sub> 0,80 (0,64; 1,01) C <sub>24</sub> 0,94 (0,78; 1,12)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Lamivudin + Tenofoviridisoproxil (Lamivudin 300 mg als Einzeldosis + Tenofoviridisoproxil 245 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) C <sub>24</sub> 0,94 (0,83; 1,06)  ↔ Lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,05)  ↔ Tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C <sub>max</sub> 1,17 (0,96; 1,42)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Abacavir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Abacavir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Emtricitabin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Emtricitabin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Tenofoviralfenamid	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Tenofoviralfenamid	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>Immunsuppressiva</b>		
Tacrolimus Sirolimus	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↓ Tacrolimus, Sirolimus (Induktion von CYP3A)	Die Blutkonzentrationen von Tacrolimus und Sirolimus sollten überwacht werden, da für diese Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.
<b>Proteinkinase-Inhibitoren</b>		
Dabrafenib	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa 12 Stunden Abstand).

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Opioidanalgetika		
Methadon individualisierte Dosierung von 20–200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich	↓ Doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C <sub>max</sub> 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>24</sub> 0,80 (0,63; 1,03)  ↔ R-Methadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C <sub>max</sub> 0,98 (0,93; 1,03) C <sub>24</sub> 0,95 (0,88; 1,03)  ↔ S-Methadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>max</sub> 0,97 (0,91; 1,04) C <sub>24</sub> 0,97 (0,86; 1,10)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Buprenorphin Naloxon	Wechselwirkungen nicht untersucht.  Erwartet: ↔ Buprenorphin ↔ Naloxon	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol 0,03 mg / Levonorgestrel 0,15 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich	↔ Ethinylestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C <sub>max</sub> 0,83 (0,80; 0,87)  ↑ Levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C <sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Norgestimat/Ethinylestradiol	Wechselwirkungen nicht untersucht.  Erwartet: ↔ Norgestimat/Ethinylestradiol	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pharmakokinetische Booster		
Ritonavir (100 mg zweimal täglich, Doravirin 50 mg als Einzeldosis)	↑ Doravirin AUC 3,54 (3,04; 4,11) C <sub>max</sub> 1,31 (1,17; 1,46) C <sub>24</sub> 2,91 (2,33; 3,62) (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Cobicistat	Wechselwirkung nicht untersucht.  Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Psychostimulanzien		
Modafinil	Wechselwirkung nicht untersucht.  Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa 12 Stunden Abstand).
Sedativa / Hypnotika		
Midazolam (2 mg als Einzeldosis, Doravirin 120 mg einmal täglich)	↓ Midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C <sub>max</sub> 1,02 (0,81; 1,28)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Statine		
Atorvastatin (20 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↔ Atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>max</sub> 0,67 (0,52; 0,85)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Rosuvastatin Simvastatin	Wechselwirkungen nicht untersucht.  Erwartet: ↔ Rosuvastatin ↔ Simvastatin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
†: Zunahme; ‡: Abnahme; ↔: keine Veränderung KI: Konfidenzintervall. * AUC <sub>0-∞</sub> bei Einzeldosen, AUC <sub>0-24</sub> bei Anwendung einmal täglich. † Wechselwirkungen wurden nur mit Ritonavir evaluiert.		

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

#### *Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Anti-retroviral pregnancy registry)*

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

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

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

### Stillzeit

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

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

### Fertilität

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen unter Doravirin zusammen mit zwei NRTIs aus klinischen Phase-III-Studien (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT und DRIVE AHEAD) sind unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen absteigend nach ihrem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

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

Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Selten	pustulöser Ausschlag
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Gelegentlich	Hypophosphatämie
Selten	Hypomagnesiämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	abnorme Träume, Schlaflosigkeit <sup>1</sup>
Gelegentlich	Alpträume, Depression <sup>2</sup> , Angst <sup>3</sup> , Reizbarkeit, Verwirrheitszustände, Suizidgedanken
Selten	Aggression, Halluzinationen, Anpassungsstörungen, Verstimmung, Schlafwandeln
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit (Somnolenz)
Gelegentlich	Aufmerksamkeitsstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Parästhesie, erhöhter Muskeltonus, schlechte Schlafqualität
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Hypertonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Selten	Dyspnoe, tonsilläre Hypertrophie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Flatulenz, Abdominalschmerz <sup>4</sup> , Erbrechen
Gelegentlich	Obstipation, Abdominalbeschwerden <sup>5</sup> , aufgetriebener Bauch, Dyspepsie, weicher Stuhl <sup>6</sup> , Motilitätsstörungen des Darms <sup>7</sup>
Selten	schmerzhafter Stuhldrang (Tenesmus ani)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Häufig	Ausschlag <sup>8</sup>
Gelegentlich	Pruritus
Selten	allergische Dermatitis, Rosazea
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Gelegentlich	Myalgie, Arthralgie
Selten	muskuloskelettale Schmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Selten	akute Nierenschädigung, Nierenerkrankung, Harnsteinbildung, Nephrolithiasis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Ermüdung (Fatigue)
Gelegentlich	Asthenie, Unwohlsein
Selten	Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Schmerzen, Durst
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	erhöhte Alaninaminotransferase <sup>9</sup>
Gelegentlich	erhöhte Lipase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Amylase, erniedrigtes Hämoglobin
Selten	erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut
<sup>1</sup> Schlaflosigkeit umfasst: Schlaflosigkeit, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen <sup>2</sup> Depression umfasst: Depression, depressive Verstimmung, endogene (Major) Depression und anhaltende depressive Verstimmung <sup>3</sup> Angst umfasst: Angst und generalisierte Angststörung <sup>4</sup> Abdominalschmerz umfasst: Abdominalschmerz und Oberbauchschmerzen <sup>5</sup> Abdominalbeschwerden umfasst: Abdominalbeschwerden und epigastrische Beschwerden <sup>6</sup> Weicher Stuhl umfasst: weicher Stuhl und abnormer Stuhl <sup>7</sup> Motilitätsstörungen des Darms umfasst: Motilitätsstörungen des Darms und häufige Darmentleerungen <sup>8</sup> Ausschlag umfasst: Ausschlag, makulöses Exanthem, erythematöses Exanthem, generalisierter Ausschlag, makulopapuläres Exanthem, papulöser Ausschlag und Urtikaria <sup>9</sup> erhöhte Alaninaminotransferase umfasst: erhöhte Alaninaminotransferase und hepatozelluläre Läsion	

### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

### Kinder und Jugendliche

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

## Wirkmechanismus

Doravirin ist ein nicht-nukleosidischer HIV-1-Reverse-Transkriptase-Inhibitor aus der Gruppe der Pyridinone und hemmt die HIV-1-Replikation durch nicht-kompetitive Hemmung der HIV-1-Reverse-Transkriptase (RT). Doravirin hemmt weder die humanen zellulären DNA-Polymerasen  $\alpha$  und  $\beta$ , noch die mitochondriale DNA-Polymerase  $\gamma$ .

## Antivirale Aktivität in Zellkultur

Doravirin zeigte eine  $EC_{50}$  von  $12,0 \pm 4,4$  nM gegen Wildtyp-Laborstämme von HIV-1, wenn es in Anwesenheit von 100 % normalem Humanserum unter Verwendung von MT4-GFP-Reporterzellen getestet wurde. Doravirin zeigte antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum an HIV-1-Primärisolaten (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H), mit  $EC_{50}$  von 1,2–10,0 nM.

## Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiretroviralen HIV-Arzneimitteln

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

## Resistenz

### *In Zellkultur*

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

### *In klinischen Studien*

#### *Therapienaive erwachsene Patienten*

In den Phase-III-Studien, DRIVE-FORWARD und DRIVE-AHEAD, waren für therapienaive Patienten (n = 747) folgende NNRTI Substitutionen unter den Ausschlusskriterien: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

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

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

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Doravirin + NRTIs*	DRV + r + NRTIs*	Doravirin / TDF/3TC	EFV/TDF/FTC (364)

	(383)	(383)	(364)	
Erfolgreicher Genotyp, n	15	18	32	33
Genotypische Resistenz gegen				
Doravirin oder Kontrolle (DRV oder EFV)	2 (Doravirin)	0 (DRV)	8 (Doravirin)	14 (EFV)
NRTI Hintergrundtherapie	2**	0	6	5
nur M184I/V	2	0	4	4
nur K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTIs in der Doravirin-Gruppe: FTC/TDF (333) oder ABC/3TC (50); NRTIs in der DRV + r Gruppe: FTC/TDF (335) oder ABC/3TC (48)				
**Die Patienten erhielten FTC/TDF				
ABC = Abacavir, FTC = Emtricitabin, DRV = Darunavir, r = Ritonavir				

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

#### *Vorbehandelte erwachsene Patienten mit supprimierter Viruslast*

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

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Kreuzresistenz

Doravirin wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit NNRTI-Resistenz (K103N n = 7, G190A n = 1) untersucht; alle Patienten lagen bei  $< 40$  Kopien/ml in Woche 48. Ein Cut-off für eine



Verminderung der Sensibilität durch mehrere NNRTI-Substitutionen, welcher mit einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit assoziiert ist, wurde nicht bestimmt.

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

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

Unter der Therapie auftretende, mit einer Doravirinresistenz assoziierte Substitutionen können eine Kreuzresistenz gegenüber Efavirenz, Rilpivirin, Nevirapin und Etravirin vermitteln. Von den 8 Patienten, die in den pivotalen Studien eine hochgradige Doravirinresistenz entwickelten, zeigten im PhenoSense-Assay von Monogram 6 Patienten eine phänotypische Resistenz gegenüber Efavirenz und Nevirapin, 3 Patienten gegenüber Rilpivirin und 3 Patienten eine partielle Resistenz gegenüber Etravirin.

### Klinische Erfahrung

#### *Therapienaïve erwachsene Patienten*

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

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

In der Studie DRIVE-AHEAD wurden 728 Patienten randomisiert und erhielten mindestens 1 Dosis Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) oder Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) einmal täglich. Zu Baseline betrug das mediane Alter der Patienten 31 Jahre (Bereich von 18 bis 70 Jahre); 85 % waren männlich, 52 % hatten keine weiße Hautfarbe, 3 % waren mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus ko-infiziert, 14 % hatten AIDS in der Anamnese, 21 % hatten HIV-1-RNA > 100 000 Kopien/ml und 12 % hatten eine CD<sup>4+</sup>-T-Zellzahl < 200 Zellen/mm<sup>3</sup>; diese Merkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

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

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

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV + r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Woche 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Unterschied (95 % KI)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Woche 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Unterschied (95 % KI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
<b>Ergebnisse zu Woche 48 (&lt; 40 Kopien/ml) nach Baselinefaktoren</b>				
HIV-1 RNA Kopien/ml				
≤ 100 000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100 000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD <sup>4</sup> -Zellzahl, Zellen/μl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI-Hintergrundtherapie				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Viraler Subtyp				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Nicht-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
<b>Mittlere Veränderung der CD<sup>4</sup>-Zellzahl zu Baseline</b>				
Woche 48	193	186	198	188
Woche 96	224	207	238	223

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

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

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

	Doravirin 25 mg (N=40) n (%)	Doravirin 50 mg (N=43) n (%)	Doravirin 100 mg (N=42) n (%)	Doravirin 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml</b>	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
<b>Behandlungsunterschied<sup>†</sup> (95 % KI)<sup>††</sup></b>	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
<b>Mittlere CD<sup>4</sup>-Veränderung gegenüber Baseline (Zellen/mm<sup>3</sup>)<sup>**</sup></b>	154	113	134	141	121
<sup>†</sup> Ein positiver Wert begünstigt Doravirin gegenüber Efavirenz. <sup>††</sup> Die 95 % KIs wurden gemäß der Miettinen / Nurminen-Methode berechnet, mit einer proportionalen Gewichtung je nach Größe der jeweiligen Behandlungsgruppe (HBV-1 RNA > 100 000 Kopien/ml oder ≤ 100 000 Kopien/ml bei Screening). <sup>**</sup> Ansatz zur Auswertung fehlender Daten: Observed-Failure-Ansatz: Für die Auswertung der mittleren Veränderung der CD <sup>4</sup> -Zellzahl wurden Daten, die aufgrund eines Abbruchs wegen mangelnder Wirksamkeit fehlten, gemäß dem Baseline-carried-forward-Ansatz ausgewertet. Hinweis: Sowohl Doravirin als auch Efavirenz wurden mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) gegeben.					

*Vorbehandelte erwachsene Patienten mit supprimierter Viruslast*

Die Wirksamkeit einer Therapieumstellung von einer Ausgangstherapie mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren in Kombination mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-geboosterten Proteasehemmer, Cobicistat-geboostertem Elvitegravir oder einem NNRTI auf

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

In der DRIVE-SHIFT-Studie wurde gezeigt, dass eine unmittelbare Umstellung auf Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil zu Woche 48 einer Fortführung der Ausgangstherapie bis Woche 24 nicht unterlegen war, definiert durch den Anteil der Patienten mit einer HIV-1 RNA < 40 Kopien/ml. Die Behandlungsergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. In Studienwoche 24 wurden zwischen beiden Behandlungsgruppen konsistente Ergebnisse beobachtet.

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

<b>Ergebnis</b>	<b>Doravirin / Lamivudin / Tenofoviridisoproxil Einmal täglich ISG Woche 48 N=447</b>	<b>Ausgangstherapie DSG  Woche 24 N=223</b>
<b>HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml</b>	90 %	93 %
ISG-DSG, Unterschied (95 % KI)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
<b>Anteil (%) der Patienten mit einer HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml nach Ausgangstherapie</b>		
Ritonavir- oder Cobicistat- geboosterter PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-geboostertes Elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
<b>Anteil (%) von Patienten mit einer HIV-1 RNA &lt; 40 Kopien/ml nach Ausgangswerten für CD<sup>4</sup>+ T-Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
<b>HIV-1 RNA ≥ 40 Kopien/ml<sup>†</sup></b>	3 %	4 %
<b>Keine virologischen Daten im Zeitfenster</b>	8 %	3 %
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder Tod <sup>‡</sup>	3 %	0
Studienabbruch aus anderen Gründen <sup>§</sup>	4 %	3 %
Studie fortgesetzt, aber fehlende Daten im Zeitfenster	0	0
* Das 95 % KI für die Behandlungsunterschiede wurde mit der Mantel-Haenszel-Methode nach Stratum adjustiert.		
<sup>†</sup> Umfasst Patienten, welche die Behandlung oder die Studie aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder Wirksamkeitsverlusts der Therapie vor Woche 48 für ISG oder vor Woche 24 für DSG abbrechen, und Patienten mit einer HIV-1 RNA ≥ 40 Kopien/ml im Zeitfenster von 48 Wochen für ISG und im Zeitfenster von 24 Wochen für DSG.		
<sup>‡</sup> Umfasst Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder Tod die Studie abbrechen, wenn dies dazu führte, dass keine virologischen Daten im spezifizierten Zeitfenster vorlagen.		

§ Andere Gründe umfassen: ohne Verlaufskontrolle, Non-Compliance mit der Studienbehandlung, Entscheidung des Prüfarztes, Protokollabweichung, Studienabbruch auf Wunsch des Patienten.  
 Ausgangstherapie = Ritonavir- oder Cobicistat-geboosterter Proteasehemmer (insbesondere Atazanavir, Darunavir oder Lopinavir), Cobicistat-geboosterter Elvitegravir, oder NNRTI (insbesondere Efavirenz, Nevirapin oder Rilpivirin), jeweils mit 2 NRTIs angewendet.

### Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

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

### Kinder und Jugendliche

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

Zu Baseline betrug das mediane Alter der Studienteilnehmer 15 Jahre (Bereich: 12 bis 17), 58 % waren weiblich, 78 % waren asiatischer Herkunft und 22 % waren Schwarz. Die mediane CD4+ T-Zell Zahl betrug 713 Zellen pro mm<sup>3</sup> (Bereich: 84 bis 1.397). Nach der Umstellung auf DOR/3TC/TDF waren 95 % (41/43) der virologisch supprimierten Studienteilnehmer in Woche 24 weiterhin supprimiert (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und 93 % (40/43) (HIV-1 RNA < 59 Kopien/ml) blieben in Woche 48 supprimiert.

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die Pharmakokinetik von Doravirin wurde bei gesunden Probanden und HIV-1-infizierten Patienten untersucht. Die Pharmakokinetik von Doravirin ist bei gesunden Probanden und HIV-1-infizierten Patienten vergleichbar. Ein Steady State wurde in der Regel bis Tag 2 bei einmal täglicher Dosierung erreicht, mit Kumulationsfaktoren von 1,2 bis 1,4 für die AUC<sub>0-24</sub>, die C<sub>max</sub> und die C<sub>24</sub>. Die auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung basierende Pharmakokinetik von Doravirin im Steady State nach Anwendung von 100 mg einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten ist unten aufgeführt.

Parameter GM (% VK)	AUC <sub>0-24</sub> µg•h/ml	C <sub>max</sub> µg/ml	C <sub>24</sub> µg/ml
Doravirin 100 mg einmal täglich	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: geometrischer Mittelwert; % VK: geometrischer Variationskoeffizient.

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

### Auswirkungen von Nahrung auf die Resorption bei Einnahme

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

### Verteilung

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Nierenfunktionsstörung

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

### Leberfunktionsstörung

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

### Kinder und Jugendliche

Die mittleren Doravirin-Expositionen von 54 jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg, die Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil in der Studie IMPAACT 2014 (Protokoll 027) erhielten, waren ähnlich denen von Erwachsenen nach der Anwendung von Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Steady-State Pharmakokinetik von Doravirin nach Anwendung von Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil bei HIV-infizierten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg**

Parameter*	Doravirin <sup>†</sup>
AUC <sub>0-24</sub> (µg•h/ml)	16,4 (24)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,03 (16)
C <sub>24</sub> (µg/ml)	0,379 (42)

\*Dargestellt als geometrischer Mittelwert (% VK: geometrischer Variationskoeffizient)  
<sup>†</sup>Aus einer populationspharmakokinetischen Studienanalyse (n=54)  
 Abkürzungen: AUC=area under the time concentration curve/Fläche unter der Zeitkonzentrationskurve;  
 C<sub>max</sub>=maximale Konzentration; C<sub>24</sub>=Konzentration nach 24 Stunden

### Ältere Patienten

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

### Geschlecht

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

### Ethnische Zugehörigkeit

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Reproduktionstoxizität

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

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

### Kanzerogenese

Studien zur Langzeitkanzerogenität bei peroraler Gabe von Doravirin bei Mäusen und Ratten ergaben bei geschätzten Expositionen, die das bis zu 6-Fache (Mäuse) bzw. 7-Fache (Ratten) der Exposition

betrogen, die beim Menschen unter der RHD erzielt wird, keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

### Mutagenität

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

### Beeinträchtigung der Fertilität

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

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

#### Filmüberzug

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 35 Tagen aufbrauchen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Trockenmittel nicht herausnehmen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch der Flasche, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Folgende Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

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



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pifeltro 100 mg Filmtabletten  
Doravirin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Doravirin.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.  
Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen. Als Ganzes schlucken.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pifeltro

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### Flaschenetikett

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pifeltro 100 mg **Filmtabletten** Tabletten  
Doravirin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede **Filmtablette** Tablette enthält 100 mg Doravirin.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.  
**Packungsbeilage beachten.**

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 **Filmtabletten** Tabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

**Packungsbeilage beachten.**  
Zum Einnehmen.  
Als Ganzes schlucken.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
**EXP**

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1332/001

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Pifeltro 100 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Doravirin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pifeltro und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pifeltro beachten?
3. Wie ist Pifeltro einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pifeltro aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Pifeltro und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Pifeltro?

Pifeltro wird angewendet, um eine HIV-(Humanes Immunschwächevirus) Infektion zu behandeln. Es gehört zur Gruppe der sogenannten antiretroviralen Arzneimittel.

Pifeltro enthält den Wirkstoff Doravirin – einen nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI).

##### Wofür wird Pifeltro angewendet?

Pifeltro wird zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg angewendet. HIV ist das Virus, welches das erworbene Immunschwächesyndrom AIDS verursacht. Sie sollten Pifeltro nicht einnehmen, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass das Virus, mit dem Sie infiziert sind, gegen Doravirin resistent ist.

Pifeltro muss zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV angewendet werden.

##### Wie wirkt Pifeltro?

Pifeltro wirkt in Kombination mit anderen Arzneimitteln, indem es das HI-Virus hindert, mehr Viren in Ihrem Körper zu erzeugen. Dies ist hilfreich, indem:

- die Menge an HIV in Ihrem Blut (die sogenannte Viruslast) gesenkt wird.
- die Zahl der als „CD<sup>4+</sup>-T-Zellen“ bezeichneten weißen Blutzellen erhöht wird. Dadurch kann Ihr Immunsystem gestärkt werden. Hierdurch kann Ihr Risiko, frühzeitig zu sterben oder wegen Ihres geschwächten Immunsystems eine Infektion zu bekommen, gesenkt werden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pifeltro beachten?

##### Pifeltro darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Doravirin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen)
- Rifampicin, Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen) oder Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten
- Mitotan (Arzneimittel zur Krebsbehandlung)
- Enzalutamid (Arzneimittel zur Behandlung von Prostatakrebs)
- Lumacaftor (Arzneimittel zur Behandlung der zystischen Fibrose, auch als Mukoviszidose bezeichnet)

Nehmen Sie Pifeltro nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie Pifeltro einnehmen. Beachten Sie auch den Abschnitt „Einnahme von Pifeltro zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Pifeltro einnehmen.

### **Immun-Reaktivierungs-Syndrom**

Dieses kann auftreten, wenn Sie mit der Behandlung mit einem beliebigen HIV-Arzneimittel beginnen, einschließlich dieses Arzneimittels. Es kann sein, dass Ihr Immunsystem stärker wird und anfängt, Infektionen zu bekämpfen, die schon seit langem im Körper verborgen waren. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche neuen Symptome auftreten, nachdem Sie mit der Einnahme Ihres HIV-Arzneimittels begonnen haben.

Auch nach Beginn der Behandlung Ihrer HIV-Infektion können Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

### **Kinder und Jugendliche**

**Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 12 Jahren oder mit einem Gewicht unter 35 kg.** Die Anwendung von Pifeltro bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Gewicht unter 35 kg wurde bisher nicht untersucht.

### **Einnahme von Pifeltro zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Der Grund hierfür ist, dass andere Arzneimittel die Wirkung von Pifeltro beeinflussen können und Pifeltro auch die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen kann.

Einige Arzneimittel dürfen Sie nicht mit Pifeltro einnehmen. Beachten Sie dazu die Liste im Abschnitt „Pifeltro darf nicht eingenommen werden“.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie Pifeltro mit einem der folgenden Arzneimittel gemeinsam einnehmen, denn Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis Ihrer Arzneimittel ändern:

- Bosentan (Arzneimittel zur Behandlung einer Lungenerkrankung)
- Dabrafenib (Arzneimittel zur Behandlung von Hautkrebs)
- Lesinurad (Arzneimittel zur Behandlung von Gicht)
- Modafinil (Arzneimittel zur Behandlung zwanghafter Schlafanfälle [*Narkolepsie*])
- Nafcillin (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen)
- Rifabutin (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie z. B. Tuberkulose)
- Telotristat (Arzneimittel zur Behandlung von Durchfall bei Patienten mit einer bestimmten Art von Tumoren, dem sog. *Karzinoid-Syndrom*)

- Thioridazin (Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie)

Wenn Ihr Arzt Ihnen eines dieser Arzneimittel zusammen mit Pifeltro verordnet, so sollten Sie zweimal täglich 1 Tablette Doravirin einnehmen (mit etwa 12 Stunden Abstand).

Ihr Arzt wird möglicherweise Ihre Blutwerte überwachen und auf Nebenwirkungen achten, wenn Sie folgende Arzneimittel zusammen mit Pifeltro anwenden:

- Sirolimus (Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems nach einer Transplantation)
- Tacrolimus (Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems nach einer Transplantation)

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt nach dem Risiko und dem Nutzen einer Behandlung mit Pifeltro. Es ist besser, die Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft zu vermeiden, denn es wurde nicht in der Schwangerschaft untersucht und es ist nicht bekannt, ob es Ihr Kind in der Schwangerschaft schädigen könnte.

Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Seien Sie vorsichtig, wenn Sie ein Fahrzeug steuern, Fahrrad fahren oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig, müde oder schläfrig fühlen.

### **Pifeltro Tabletten enthalten Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist Pifeltro einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Dieses Arzneimittel muss zusammen mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung der HIV-Infektion eingenommen werden.

### **Welche Menge von Pifeltro muss eingenommen werden?**

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich.

Wenn Sie bestimmte Arzneimittel anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis von Doravirin anpassen. Beachten Sie dazu die Liste im Abschnitt „Einnahme von Pifeltro zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

### **Einnahme dieses Arzneimittels**

- Schlucken Sie die Tablette als Ganzes (nicht zerstoßen oder kauen).
- Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Pifeltro eingenommen haben, als Sie sollten**

Nehmen Sie nicht mehr als die empfohlene Dosis ein. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie versehentlich mehr eingenommen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Pifeltro vergessen haben**

- Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis von diesem Arzneimittel vergessen oder auslassen.
- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie daran denken. Falls Sie Ihre nächste Dosis jedoch innerhalb von weniger als 12 Stunden einnehmen

müssen, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein. Fahren Sie dann wie zuvor mit der Behandlung fort.

- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, um eine vergessene Tablette auszugleichen.
- Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Pifeltro abbrechen**

Achten Sie darauf, dass Ihnen dieses Arzneimittel nicht ausgeht. Lassen Sie sich ein neues Rezept ausstellen oder sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie es vollständig aufgebraucht haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Beenden Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- verändertes Träumen, Schlaflosigkeit (*Insomnie*)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit
- Übelkeit, Durchfall, Magenschmerzen, Erbrechen, Blähungen (*Flatulenz*)
- Ausschlag
- Müdigkeit

Außerdem können Blutuntersuchungen folgende Befunde ergeben:

- Anstieg der Leberenzymwerte (*ALT*)

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen:

- Alpträume, Depression, Angst, Reizbarkeit, Verwirrtheit, Gedanken an Selbsttötung
- Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisprobleme, Kribbeln an Händen und Füßen, steife Muskeln, schlechter Schlaf
- Bluthochdruck
- Verstopfung, Magenbeschwerden, aufgedunsener oder aufgeblähter Bauch (*abdominale Distension*), Verdauungsbeschwerden, weicher Stuhl, Magenkrämpfe
- Juckreiz
- Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen
- Schwächegefühl, allgemeines Unwohlsein

Außerdem können Blutuntersuchungen folgende Befunde ergeben:

- Abnahme des Phosphatspiegels
- Anstieg der Leberenzymwerte (*AST*)
- Anstieg des Lipasespiegels
- Anstieg des Amylasespiegels
- Abnahme der Hämoglobinwerte

**Selten:** kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen:

- Aggression, Halluzinationen, Schwierigkeiten bei der Anpassung an Veränderungen, Stimmungsänderungen, Schlafwandeln
- Atembeschwerden, vergrößerte Mandeln
- Gefühl eines unvollständigen Stuhlgangs
- allergische Hautentzündung, Rötungen an Wangen, Nase, Kinn oder Stirn, kleine erhöhte Knoten oder Pickel im Gesicht
- Schädigung der Nieren, Nierenprobleme, Nierensteine

- Schmerzen im Brustkorb, Kältegefühl, Schmerz, Durst

Außerdem können Blutuntersuchungen folgende Befunde ergeben:

- Abnahme des Magnesiumspiegels
- Anstieg des Kreatinphosphokinasespiegels

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in **Anhang V** aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Pifeltro aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Nach Anbruch der Flasche sollten Sie dieses Arzneimittel innerhalb von 35 Tagen aufbrauchen.
- In der Flasche befindet sich ein Trockenmittel, das die Tabletten vor Feuchtigkeit schützt. Lassen Sie das Trockenmittel in der Flasche und werfen Sie es nicht weg, bevor Sie das Arzneimittel vollständig aufgebraucht haben.
- Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Pifeltro enthält**

- Der Wirkstoff ist Doravirin 100 mg.
- Die sonstigen Bestandteile sind Croscarmellose-Natrium E 468; Hypromelloseacetatsuccinat; Lactose-Monohydrat; Magnesiumstearat E 470b; mikrokristalline Cellulose E 460 und hochdisperses Siliciumdioxid E 551. Die Tabletten sind mit einem Filmüberzug versehen, der die folgenden sonstigen Bestandteile enthält: Carnaubawachs E 903, Hypromellose E 464; Lactose-Monohydrat; Titandioxid E 171 und Triacetin E 1518.

#### **Wie Pifeltro aussieht und Inhalt der Packung**

Pifeltro ist erhältlich als weiße, ovale Filmtablette, die auf der einen Seite mit dem Firmenlogo und „700“ geprägt und auf der anderen Seite neutral ist.

Folgende Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

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

In Ihrem Land werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673  
(+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska:**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.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@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

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