

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pifeltro 100 mg filmdragerade tabletter.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg doravirin.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 222 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit, oval tablett med måtten 19,00 mm x 9,50 mm, märkt med företagslogotypen och ”700” på den ena sidan, slät på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Pifeltro är, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, avsett för behandling av vuxna, och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 35 kg, som är infekterade med hiv-1, utan tidigare eller nuvarande tecken på resistens mot NNRTI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

#### Dosering

Rekommenderad dos är en 100 mg tablett peroralt en gång dagligen med eller utan föda.

#### *Dosjustering*

Om Pifeltro administreras samtidigt med rifabutin ska en 100 mg tablett Pifeltro tas två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum) (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av doravirin och andra måttliga CYP3A-inducerare har inte utvärderats, men minskade koncentrationer av doravirin förväntas. Om samtidig administrering med andra måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) inte kan undvikas ska en 100 mg tablett Pifeltro tas två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum).

### *Missad dos*

Om patienten missar en dos Pifeltro och det har gått högst 12 timmar efter att den skulle ha tagits, ska patienten ta dosen så snart som möjligt och sedan fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat. Om en patient missar en dos och det har gått mer än 12 timmar efter att den skulle ha tagits, ska patienten inte ta den missade dosen utan i stället ta nästa dos vid vanlig tid. Patienten ska inte ta två doser samtidigt.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering av doravirin behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av doravirin behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Doravirin har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom och inte heller hos patienter som genomgår dialysbehandling (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av doravirin behövs för patienter med lätt (Child–Pugh klass A) eller måttligt (Child–Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Doravirin har inte studerats hos patienter med gravt (Child–Pugh klass C) nedsatt leverfunktion. Det är okänt om exponeringen av doravirin blir högre hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas därför när doravirin administreras till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt av Pifeltro hos barn under 12 år eller som väger mindre än 35 kg har inte fastställts.

### Administreringssätt

Pifeltro måste tas peroralt, en gång dagligen med eller utan föda och ska sväljas hela (se avsnitt 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med läkemedel som är starka inducerare av enzymet cytokrom P450 CYP3A är kontraindicerat eftersom betydande minskning av plasmakoncentrationen av doravirin då förväntas, vilket kan minska effekten av Pifeltro (se avsnitt 4.4 och 4.5). Dessa läkemedel är bland andra:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- johannesört (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### NNRTI-substitutioner och användning av doravirin

Doravirin har inte utvärderats hos patienter med tidigare virologisk svikt vid någon annan antiretroviral behandling. NNRTI-associerade mutationer som upptäckts vid screening var en del av exklusionskriterierna vid fas 2b/3-studierna. En brytpunkt för en minskad känslighet som associeras med en reduktion i klinisk effekt, genererat av olika NNRTI-substitutioner, har inte fastställts (se avsnitt 5.1). Det finns inte tillräckliga kliniska bevis för att stödja användningen av doravirin hos patienter med hiv-1 med bevisad resistens mot NNRTI-läkemedel.

## Samtidig användning av CYP3A-inducerare

Samtidig förskrivning av doravirin och läkemedel som kan minska exponeringen av doravirin ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.3 och 4.5).

## Immunreaktiveringssyndrom

Immunreaktiveringssyndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling. Under den initiala fasen vid antiretroviral kombinationsbehandling kan patienter vars immunsystem svarar på behandlingen utveckla en inflammatorisk respons på indolenta eller kvarstående opportunistiska infektioner (t.ex. infektion med *Mycobacterium avium*, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni [PCP] eller tuberkulos) som kan kräva vidare utvärdering och behandling.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom, autoimmun hepatit, polymyosit och Guillain-Barrés syndrom) har också rapporterats vid immunreakivering. Däremot varierar tiden till debut mer och kan dröja flera månader efter behandlingsstarten.

## Laktos

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Andra läkemedels effekter på doravirin

Doravirin metaboliseras främst av CYP3A. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A förväntas därför påverka clearance av doravirin (se avsnitt 5.2). Doravirin ska inte ges samtidigt som läkemedel som är starka inducerare av enzymet CYP3A eftersom betydande minskning av plasmakoncentrationen av doravirin då förväntas, vilket kan minska effekten av doravirin (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Samtidig administrering av den måttliga CYP3A-induceraren rifabutin minskade doravirinkoncentrationerna (se tabell 1). När doravirin administreras samtidigt med rifabutin ska dosen av doravirin ökas till 100 mg två gånger dagligen (doserna ska tas med cirka 12 timmars mellanrum) (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av doravirin och andra måttliga CYP3A-inducerare har inte utvärderats, men minskade koncentrationer av doravirin förväntas. Om samtidig administrering med andra måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) inte kan undvikas, ska dosen av doravirin ökas till 100 mg två gånger dagligen (doserna ska tas med cirka 12 timmars mellanrum) (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av doravirin och läkemedel som hämmar CYP3A kan leda till högre plasmakoncentration av doravirin. Däremot behövs ingen dosjustering när doravirin administreras samtidigt med CYP3A4-hämmare.

### Doravirins effekter på andra läkemedel

Doravirin i dosen 100 mg en gång dagligen har sannolikt inte någon klinisk relevant effekt på plasmakoncentrationen av läkemedel som är beroende av transportproteiner för absorption och/eller eliminering eller som metaboliseras av CYP-enzymmer.

Däremot resulterade samtidig administrering av doravirin och det känsliga CYP3A-substratet midazolam i 18 % minskning i exponeringen av midazolam, vilket antyder att doravirin kan vara en svag CYP3A-inducerare. Därför ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering av doravirin med

läkemedel som är känsliga CYP3A-substrat som också har smala terapeutiska fönster (t.ex. takrolimus och sirolimus).

### Interaktionstabell

Tabell 1 visar fastställda och andra potentiella läkemedelsinteraktioner med doravirin men är inte heltäckande (ökning indiceras med ↑, minskning indiceras med ↓ och ingen förändring med ↔).

**Tabell 1: Interaktioner mellan doravirin och andra läkemedel**

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekter på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendation vid samtidig administrering av doravirin
<b>Syrareducerande medel</b>		
antacida (aluminium- och magnesiumhydroxid som oral suspension) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ 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)	Ingen dosjustering behövs.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ 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)	Ingen dosjustering behövs.
omeprazol	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin	Ingen dosjustering behövs.
<b>Hämmare av angiotensinkonverterande enzym</b>		
lisinopril	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ lisinopril	Ingen dosjustering behövs.
<b>Antiandrogener</b>		
enzalutamid	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
<b>Antibiotika</b>		
nafcillin	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en tablett doravirin tas två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum).
<b>Antikonvulsiva</b>		
karbamazepin oxkarbazepin fenobarbital fenytoin	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekter på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendation vid samtidig administrering av doravirin
Antidiabetika		
metformin (1 000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,86; 1,03)	Ingen dosjustering behövs.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Ingen dosjustering behövs.
Läkemedel mot diarré		
telotristatetyl	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en tablett doravirin tas två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum).
Läkemedel mot gikt samt urinsyrasänkande läkemedel		
lesinurad	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en tablett doravirin tas två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum).
Antimykobakteriella läkemedel		
Engångsdos rifampicin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)  Multipla doser rifampicin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ 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)  ↓ 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 av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
rifapentin	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ 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 av CYP3A)	Om doravirin administreras samtidigt med rifabutin ska dosen av doravirin ökas till 100 mg två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum).
Cytostatika		

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekter på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendation vid samtidig administrering av doravirin
mitotan	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Antipsykotika		
tioridazin	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en tablett doravirin tas två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum).
Azolantimykotika		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ 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) (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering behövs.
flukonazol ittrakonazol posakonazol vorikonazol	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A4)	Ingen dosjustering behövs.
Kalciumkanalblockerare		
diltiazem verapamil	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↑ doravirin (CYP3A-hämning)	Ingen dosjustering behövs.
Behandling mot cystisk fibros		
lumakaftor	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Endotelinreceptorantagonister		
bosentan	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en tablett doravirin tas två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum).

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekter på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendation vid samtidig administrering av doravirin
Antivirala medel mot hepatit C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	<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) (Hämning av 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>	Ingen dosjustering behövs.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	<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>	Ingen dosjustering behövs.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Interaktion har inte studerats.</p> <p>Förväntat: ↔ doravirin</p>	Ingen dosjustering behövs.
sofosbuvir	<p>Interaktion har inte studerats.</p> <p>Förväntat: ↔ doravirin</p>	Ingen dosjustering behövs.
daklatasvir	<p>Interaktion har inte studerats.</p> <p>Förväntat: ↔ doravirin</p>	Ingen dosjustering behövs.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir+/-ritonavir	<p>Interaktion har inte studerats.</p> <p>Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A på grund av ritonavir)</p>	Ingen dosjustering behövs.



Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekter på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendation vid samtidig administrering av doravirin
dasabuvir	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin	Ingen dosjustering behövs.
glekaprevir, pibrentasvir	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering behövs.
ribavirin	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin	Ingen dosjustering behövs.
Naturläkemedel/kosttillskott		
johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Antivirala läkemedel mot hiv		
Fusionshämmare och CCR5-receptorblockerare (inträdeshämmare)		
enfuvirtid	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin ↔ enfuvirtid	Ingen dosjustering behövs.
maravirok	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin ↔ maravirok	Ingen dosjustering behövs.
Proteashämmare		
ritonavir <sup>†</sup> - boostade proteashämmare (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, sakvinavir, tipranavir)	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A)  ↔ boostade proteashämmare	Ingen dosjustering behövs.
kobicistat-boostade proteashämmare (darunavir, atazanavir)	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A)  ↔ boostade proteashämmare	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekter på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendation vid samtidig administrering av doravirin
Integrashämmare		
dolutegravir (50 mg QD, doravirin 200 mg QD)	↔ 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) (Hämning av bröstcancerresistensprotein (BCRP))	Ingen dosjustering behövs.
raltegravir	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Ingen dosjustering behövs.
ritonavir <sup>†</sup> -boostad elvitegravir	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↑ doravirin (CYP3A-hämning)  ↔ elvitegravir	Ingen dosjustering behövs.
kobicistat-boostad elvitegravir	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↑ doravirin (CYP3A-hämning) ↔ elvitegravir	Ingen dosjustering behövs.
Nukleosida omvänt transkriptashämmare		
tenofovirdisoproxil (245 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ 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)	Ingen dosjustering behövs.
lamivudin + tenofovirdisoproxil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovirdisoproxil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ 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)	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekter på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendation vid samtidig administrering av doravirin
abakavir	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin ↔ abakavir	Ingen dosjustering behövs.
emtricitabin	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin ↔ emtricitabin	Ingen dosjustering behövs.
tenofoviralfenamid	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin ↔ tenofoviralfenamid	Ingen dosjustering behövs.
<b>Immunosuppressiva medel</b>		
takrolimus sirolimus	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (Induktion av CYP3A)	Övervaka blodkoncentrationer av takrolimus och sirolimus eftersom dosen för dessa läkemedel kan behöva justeras.
<b>Kinashämmare</b>		
dabrafenib	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en tablett doravirin tas två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum).
<b>Opioidanalgetika</b>		
metadon 20–200 mg QD individanpassad dos, doravirin 100 mg QD	↓ 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-metadon 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-metadon 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)	Ingen dosjustering behövs.
buprenorfin naloxon	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ buprenorfin ↔ naloxon	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Effekter på geometrisk medelvärdeskvot för läkemedlen (90 % KI)*	Rekommendation vid samtidig administrering av doravirin
Orala preventivmedel		
0,03 mg etinylestradiol / 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinylestradiol 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)	Ingen dosjustering behövs.
norgestimat/etinylestradiol	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ norgestimat/ etinylestradiol	Ingen dosjustering behövs.
Farmakokinetiska förstärkare		
ritonavir (100 mg BID, doravirin 50 mg SD)	↑ 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) (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering behövs.
kobicistat	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↑ doravirin (Hämning av CYP3A)	Ingen dosjustering behövs.
Psykostimulantia		
modafinil	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↓ doravirin (Induktion av CYP3A)	Samtidig administrering ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska en tablett doravirin tas två gånger dagligen (med ungefär 12 timmars mellanrum).
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C <sub>max</sub> 1,02 (0,81; 1,28)	Ingen dosjustering behövs.
Statiner		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C <sub>max</sub> 0,67 (0,52; 0,85)	Ingen dosjustering behövs.
rosuvastatin simvastatin	Interaktion har inte studerats.  Förväntat: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ingen dosjustering behövs.
<p>↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen förändring  KI = konfidensintervall; SD = engångsdos; QD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen  *AUC<sub>0-∞</sub> för engångsdos, AUC<sub>0-24</sub> för en gång dagligen.  †Interaktion endast utvärderad med ritonavir.</p>		

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av doravirin i gravida kvinnor.

### *Antiretroviralt graviditetsregister*

För att övervaka utfallet för mödrar och foster som exponeras för antiretrovirala läkemedel under graviditet har ett antiretroviralt graviditetsregister upprättats. Läkare uppmanas att registrera sina patienter i detta register.

Djurstudier med doravirin visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av doravirin under graviditet.

### Amning

Det är okänt om doravirin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att doravirin utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

### Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om doravirins effekt på fertiliteten hos människa. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av doravirin på fertiliteten vid exponeringsnivåer som överstiger exponeringen hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pifeltro kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska informeras om att trötthet, yrsel och somnolens har rapporterats under behandling med doravirin (se avsnitt 4.8). Detta ska tas i beaktning vid bedömningen av om en patient kan framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna som ansågs kunna ha ett möjligt eller troligt samband med doravirin var illamående (4 %) och huvudvärk (3 %).

### Biverkningstabell

Biverkningar med misstänkt (åtminstone möjligt) samband med behandlingen redovisas nedan indelade efter organsystem och frekvens. Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) och sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabell 2: Tabell över biverkningar associerade med doravirin använt i kombination med andra antiretrovirala läkemedel**

Frekvens	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Sällsynta	pustulöst utslag
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mindre vanliga	hypofosfatemi
Sällsynta	hypomagnesemi

Frekvens	Biverkningar
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	onormala drömmar, insomni <sup>1</sup>
Mindre vanliga	mardrömmar, depression <sup>2</sup> , ångest <sup>3</sup> , irritabilitet, förvirringstillstånd, självmordstankar
Sällsynta	aggression, hallucinationer, anpassningssvårigheter, förändrat humör, somnambulism
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	huvudvärk, yrsel, somnolens
Mindre vanliga	uppmärksamhetsstörning, försämrat minne, parestesi, hypertont tillstånd, dålig sömnkvalitet
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	hypertoni
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Sällsynta	dyspné, tonsillhypertrofi
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	illamående, diarré, flatulens, buksmärta <sup>4</sup> , kräkningar
Mindre vanliga	förstoppning, obehag i buken <sup>5</sup> , utspänd buk, dyspepsi, lös avföring <sup>6</sup> , gastrointestinal motilitetsstörning <sup>7</sup>
Sällsynta	rektal tenesmus
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	utslag <sup>8</sup>
Mindre vanliga	klåda
Sällsynta	allergisk dermatit, rosacea
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mindre vanliga	myalgi, artralgi
Sällsynta	muskuloskeletal smärta
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Sällsynta	akut njurskada, njursjukdom, urinsten, njursten
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	trötthet
Mindre vanliga	asteni, sjukdomskänsla
Sällsynta	bröstsmärtor, frossa, smärta, törst
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	förhöjt alaninaminotransferas <sup>9</sup>
Mindre vanliga	förhöjt lipas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt amylas, sänkt hemoglobin
Sällsynta	förhöjt blodkreatinfosfokinase
<sup>1</sup> insomnia inkluderar: insomnia, insomningssvårigheter och sömnstörningar	
<sup>2</sup> depression inkluderar: depression, nedstämdhet, egentlig depression och persisterande depressiv sjukdom	
<sup>3</sup> ångest inkluderar: ångest och generaliserat ångestsyndrom	
<sup>4</sup> buksmärta inkluderar: buksmärta och övre buksmärta	
<sup>5</sup> obehag i buken inkluderar: obehag i buken och obehag i epigastriet	
<sup>6</sup> lös avföring inkluderar: lös avföring och onormal avföring	
<sup>7</sup> gastrointestinal motilitetsstörning inkluderar: gastrointestinal motilitetsstörning och frekventa tarmuttömningar	
<sup>8</sup> utslag inkluderar: utslag, makulära utslag, erytematösa utslag, generaliserade utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag och urtikaria	
<sup>9</sup> förhöjt alaninaminotransferas inkluderar: förhöjt alaninaminotransferas och hepatocellulär skada	

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

Säkerheten för doravirin som en komponent av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil utvärderades hos 45 hiv-1-infekterade, virologiskt suppresserade eller behandlingsnaiva, pediatrika patienter från 12 till under 18 år till och med vecka 48 i en öppen studie (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)). Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter var liknande den hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det saknas information om potentiella akuta symtom eller tecken på överdosering av doravirin.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala medel för systemiskt bruk, ATC-kod: J05AG06.

### Verkningsmekanism

Doravirin är en icke-nukleosid hiv-1-omvänt transkriptashämmare av pyridinontyp, som hämmar hiv-1-replikation genom icke-kompetitiv hämning av hiv-1-omvänt transkriptas (reverse transcriptase, RT). Doravirin hämmar inte de humana cellulära DNA-polymeraserna  $\alpha$  och  $\beta$ , eller mitokondrie-DNA-polymeras  $\gamma$ .

### Antiviral aktivitet i cellodling

Doravirin uppvisade ett  $EC_{50}$ -värde på  $12,0 \pm 4,4$  nM jämfört med vildtyp laboriestammar av hiv-1 vid testning i närvaro av 100 % normalt humant serum med användning av MT4-GFP-rapportörceller. Doravirin visade antiviral aktivitet mot en bred panel av främst hiv-1-isolat (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) med  $EC_{50}$ -värden från 1,2 nM till 10,0 nM.

### Antiviral aktivitet i kombination med andra antivirala hiv-läkemedel

Den antivirala aktiviteten hos doravirin var inte antagonistisk vid kombination med NNRTI som delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin eller rilpivirin; med NRTI som abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofoviridisoproxil eller zidovudin; med proteashämmarna darunavir eller indinavir; fusionshämmaren enfuvirtid; CCR5-receptorblockeraren maravirok; eller integrashämmaren raltegravir.

### Resistens

#### *I cellodling*

Doravirinresistenta stammar selekterades i cellodling med början med vildtyp hiv-1 av olika ursprung och subtyper, samt NNRTI-resistent hiv-1. Observerade uppkomna aminosyrasubstitutioner i RT var: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L och Y318F. Substitutionerna V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L och Y318F gav 3,4-faldig till 70-faldig minskning av känsligheten för doravirin. Y318F i kombination med V106A, V106M, V108I och F227C gav större minskningar i känslighet för doravirin än enbart Y318F, vilket gav en 10-faldig minskning av känsligheten för doravirin. Vanliga NNRTI-resistenta mutationer (K103N, Y181C) valdes inte i *in vitro*-studien. V106A (som gav en cirka 19-faldig förändring) uppkom som initial substitution i subtyp B-virus och V106A eller M i subtyp A- och C-virus. Därefter uppkom förutom V106-substitutioner F227(L/C/V) eller L234I (dubbla mutanter som gav en mer än 100-faldig förändring).

## I kliniska prövningar

### Behandlingsnaiva vuxna patienter

Fas-3 studierna, DRIVE-FORWARD och DRIVE-AHEAD, inkluderade tidigare obehandlade patienter (n=747) där följande NNRTI substitutioner var en del av exklusionskriterierna: 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.

Följande *de novo* resistens observerades i undergruppen för resistensanalys (deltagare med hiv-1 RNA >400 kopior/ml vid virologisk svikt eller tidigt studieavbrott och med resistensdata).

**Tabell 3. Resistensutveckling upp till vecka 96 i populationen med virologisk svikt enligt definition i protokollet + populationen med tidigt studieavbrott**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI:er* (383)	DRV + r + NRTI:er* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Lyckad genotyp, n	15	18	32	33
Genotypisk resistens mot				
DOR eller kontroll (DRV eller EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Grunden för NRTI	2**	0	6	5
M184I/V enbart	2	0	4	4
K65R enbart	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI:er i DOR-armen: FTC/TDF (333) eller ABC/3TC (50); NRTI:er i DRV+r-armen: FTC/TDF (335) eller ABC/3TC (48)				
**Patienter fick FTC/TDF				
ABC=abakavir; FTC=emtricitabin; DRV=darunavir; r=ritonavir				

Substitutioner för doravirinassocierad resistens som utvecklades i RT var en eller flera av följande: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R och Y318Y/F.

### Virologiskt suppresserade vuxna patienter

DRIVE-SHIFT studien inkluderade virologiskt suppresserade patienter (n=670) utan tidigare behandlingssvikt (se avsnitt Klinisk erfarenhet). Dokumenterad frånvaro av genotypisk resistens (före start av första behandlingen) mot doravirin, lamivudin och tenofovir var del av inklusionskriterierna för patienter som gick över från en behandlingsregim baserad på en proteashämmare- (PI) eller integrashämmare (INI). Exkluderande NNRTI substitutioner är de som anges ovan (DRIVE FORWARD och DRIVE AHEAD), med undantag för substitutionerna RT K103N, G190A och Y181C (accepterades i DRIVE-SHIFT). Dokumentation av resistensgenotypning före behandling krävdes inte för patienter som gick över från en NNRTI-baserad regim.

I den kliniska prövningen DRIVE-SHIFT utvecklade inga patienter genotypisk eller fenotypisk resistens mot DOR, 3TC eller TDF under de första 48 veckorna (gruppen med omedelbar övergång n=447) eller under 24 veckors (gruppen med fördröjd övergång n=209) behandling med DOR/3TC/TDF. Ingen av de 24 patienterna (11 i gruppen med omedelbar övergång, 13 i gruppen med fördröjd övergång) med NNRTI-mutationer vid baslinjen (RT K103N, G190A eller Y181C) upplevde virologisk svikt under vecka 48 eller vid tidpunkten för studieavbrott.



### *Pediatrisk population*

I den kliniska prövningen IMPAACT 2014 (Protokoll 027) uppfyllde ingen patient som var virologiskt suprimerad vid baslinjen kriterierna för resistensanalys. En behandlingsnaiv patient som uppfyllde de protokolldefinierade kriterierna för virologiskt svikt (definierad som 2 på varandra följande plasma hiv-1 RNA-testresultat  $\geq 200$  kopior/ml) vid eller efter vecka 24 utvärderades för utveckling av resistens; ingen uppkomst av genotypisk eller fenotypisk resistens mot doravirin upptäcktes.

### Korsresistens

Doravirin har utvärderats i ett begränsat antal patienter med NNRTI-resistens (K103N n = 7, G190A n = 1); alla patienter hade  $< 40$  kopior/ml vid vecka 48. En brytpunkt för en minskad känslighet som associeras med en reduktion i klinisk effekt, genererat av olika NNRTI-substitutioner, har inte fastställts.

Laboratoriestammar av hiv-1 som har de vanliga NNRTI-associerade mutationerna K103N-, Y181C- eller K103N/Y181C-substitutioner i RT uppvisar mindre än 3-faldig minskning av känsligheten för doravirin i jämförelse med vildtyp-virus, vid analys i närvaro av 100 % normalt humant serum. *In vitro* studier kunde doravirin undertrycka följande NNRTI-associerade substitutioner: K103N, Y181C och G190A vid kliniskt relevanta koncentrationer.

En panel med 96 olika kliniska isolat innehållande NNRTI-associerade mutationer utvärderades med avseende på känslighet för doravirin i närvaro av 10 % fetalt bovint serum. Kliniska isolat innehållande Y188L-substitution eller V106-substitutioner i kombination med A98G, H221Y, P225H, F227C eller Y318F hade mer än 100 gånger lägre känslighet för doravirin. Andra fastställda NNRTI-substitutioner ledde till en 5-till 10-faldig förändring (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Den kliniska relevansen av en 5-10-faldig minskning i känslighet är okänd.

Substitutioner associerade med doravirinresistens som utvecklas under behandling kan medföra korsresistens mot efavirenz, rilpivirin, nevirapin och etravirin. Av de åtta deltagarna som utvecklade hög doravirinresistens i de pivotala studierna hade sex fenotypisk resistens mot EFV och nevirapin och tre mot rilpivirin. Tre hade partiell resistens mot etravirin baserat på Phenosense-analys från Monogram.

### Klinisk erfarenhet

#### *Behandlingsnaiva vuxna patienter*

Effekten av doravirin baseras på analyser av 96-veckorsdata från två randomiserade, multicenter, dubbelblinda, aktivt kontrollerade fas 3-prövningar (DRIVE-FORWARD och DRIVE-AHEAD) med hiv-1-infekterade behandlingsnaiva deltagare som inte tidigare behandlats med antiretrovirala medel (n = 1494). Se avsnittet om resistens vad gäller NNRTI-substitutioner som ingick i exklusionskriterierna.

I DRIVE-FORWARD randomiserades 766 deltagare och fick minst en dos av antingen doravirin 100 mg eller darunavir + ritonavir 800+100 mg en gång dagligen, båda i kombination med emtricitabin/tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) eller abakavir/lamivudin (ABC/3TC) enligt prövarens val. Vid baslinjen var medianåldern hos deltagarna 33 år (mellan 18 och 69 år), 86 % hade ett CD4<sup>+</sup> T-cellantal över 200 celler/mm<sup>3</sup>, 84 % var män, 27 % var icke-kaukasier, 4 % hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion, 10 % hade aids i anamnesen, 20 % hade hiv-1 RNA  $> 100\,000$  kopior/ml, 13 % fick ABC/3TC och 87 % fick FTC/TDF. Dessa karakteristika var snarlika i behandlingsgrupperna.

I DRIVE-AHEAD randomiserades 728 deltagare och fick minst en dos av antingen doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) en gång dagligen. Vid baslinjen var medianåldern hos deltagarna 31 år (mellan 18 och 70 år), 85 % var män, 52 % var icke-kaukasier, 3 % hade samtidig hepatit B- eller C-infektion, 14 % hade aids i anamnesen, 21 % hade hiv-1 RNA

>100 000 kopior/ml och 12 % hade ett CD4<sup>+</sup> T-cellsantal på <200 celler/mm<sup>3</sup>. Dessa karakteristika var snarlika i behandlingsgrupperna.

I tabell 4 redovisas resultaten av DRIVE-FORWARD och DRIVE-AHEAD vecka 48 och 96. De doravirin-baserade behandlingsregimerna uppvisade konsekvent effekt över demografiska egenskaper och prognostiska faktorer vid baslinjen.

**Tabell 4: Effektergebnat (< 40 kopior/ml, snapshot approach) i de pivotala studierna**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI:er (383)	DRV + r + 2 NRTI:er (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Vecka 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Behandlingsskillnad (95 % KI)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Vecka 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Behandlingsskillnad (95 % KI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
<b>Behandlingsresultat vecka 48 (&lt; 40 kopior/ml) per baslinjefaktorer</b>				
Hiv-1 RNA kopior/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 %)
Antal CD4-celler, 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 %)
Bakgrundsbehandling med NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Virussubtyp				
Subtyp B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Subtyp icke-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
<b>Genomsnittlig förändring av CD4-tal från baslinjen</b>				
Vecka 48	193	186	198	188
Vecka 96	224	207	238	223

\*För vecka 96 exkluderades vissa försökspersoner som saknade värden för hiv-1-RNA från analysen.

P007 var en fas 2b-prövning med hiv-1-infekterade vuxna som inte tidigare fått antiretroviral behandling (n=340). I del I randomiserades deltagarna till att få en av fyra doser doravirin eller EFV, var och en i kombination med FTC/TDF. Efter vecka 24 gick alla deltagare som randomiserats till att få doravirin över till (eller stod kvar på) doravirin 100 mg. Ytterligare deltagare randomiserades i del II till att få antingen doravirin 100 mg eller EFV, båda i kombination med FTC/TDF. I båda delarna av prövningen gavs doravirin och EFV blindat medan FTC/TDF gavs öppet.

**Tabell 5: Effektnresultat vid vecka 24 (snapshot approach)**

	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 kopior/ml</b>	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
<b>Behandlingskillnader † (95 % KI) ††</b>	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
<b>Medel CD4 skillnad från baslinje (celler/mm<sup>3</sup>) **</b>	154	113	134	141	121

†Ett positivt värde gynnar doravirin över efavirenz.  
††95 % KI:er beräknades med hjälp av Miittinen och Nurminens metod med vikt proportionell mot varje stratums storlek (screening av HBV-1 RNA > 100 000 kopior/ml eller ≤ 100 000 kopior/ml).  
\*\*Approach för hantering av saknade data: observerad svikt (OF) approach. Baslinje CD4 cellantal flyttades fram för patienter som avbröt tilldelad behandling på grund av utebliven effekt.  
OBS: Både doravirin och efavirenz administrerades med emtricitabin/tenofovirdisoproxil (FTC/TDF).

*Virologiskt supprimerade vuxna patienter*

Effekten av övergång från en baslinjeregim bestående av två nukleosid omvänt transkriptashämmare i kombination med en ritonavir- eller kobicistat-boostad PI, kobicistat-boostad elvitegravir eller en NNRTI till DOR/3TC/TDF utvärderades i en randomiserad, öppen studie (DRIVE-SHIFT) hos virologiskt supprimerade hiv-1-infekterade vuxna. Försökspersonerna måste ha varit virologiskt supprimerade (hiv-1 RNA < 40 kopior/ml) på sin baslinjeregim i minst 6 månader före studiestart, utan tidigare virologisk svikt och ha en dokumenterad avsaknad av RT-substitutioner som ger resistens mot doravirin, lamivudin och tenofovir (se avsnitt om Resistens). Försökspersonerna randomiserades till att antingen byta till DOR/3TC/TDF vid baslinjen [n=447, gruppen för omedelbar övergång (ISG)], eller fortsätta med sin baslinjeregim fram till vecka 24, vid vilken tidpunkt de bytte till DOR/3TC/TDF [n=223, gruppen med fördröjd övergång (DSG)]. Vid baslinjen var medianåldern för försökspersonerna 43 år, 16 % var kvinnor och 24 % var icke-vita.

I DRIVE-SHIFT-studien visades en omedelbar övergång till DOR/3TC/TDF vara icke sämre (non-inferior) vid vecka 48 jämfört med fortsatt behandling med baslinjeregimen vid vecka 24, vilket bedömdes av andelen patienter med hiv-1 RNA < 40 kopior/ml. Behandlingsresultaten redovisas i tabell 6. Konsekventa resultat sågs för jämförelsen vid studievecka 24 i varje behandlingsgrupp.

**Tabell 6: Effektnresultat (snapshot approach) i DRIVE-SHIFT studien**

Resultat	DOR/3TC/TDF En gång dagligen ISG vecka 48 n=447	Baslinjeregim DSG  vecka 24 n=223
<b>Hiv-1 RNA &lt; 40 kopior/ml</b>	90 %	93 %
ISG-DSG, skillnad (95 % KI)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
<b>Andel (%) försökspersoner med hiv-1 RNA &lt; 40 kopior/ml per erhållen baslinjeregim</b>		
Ritonavir- eller kobicistat- boostad PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobicistat-boostad elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
<b>Andel (%) försökspersoner med hiv-1 RNA &lt; 40 kopior/ml per CD4<sup>+</sup> T-cellantal vid baslinjen (celler per mm<sup>3</sup>)</b>		

< 200 celler/mm <sup>3</sup>	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celler/mm <sup>3</sup>	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
<b>Hiv-1 RNA ≥ 40 kopior/ml<sup>†</sup></b>	3 %	4 %
<b>Ingen virologisk data inom tidsfönstret</b>	8 %	3 %
Studieavbrott på grund av biverkningar eller dödsfall <sup>‡</sup>	3 %	0
Studieavbrott på grund av andra skäl <sup>§</sup>	4 %	3 %
I studien men saknade data i tidsfönstret	0	0
<p>*95 % KI för behandlingsskillnaden beräknades med hjälp av stratumjusterad Mantel-Haenszel-metod.</p> <p><sup>†</sup>Inkluderar försökspersoner som avbrutit studieläkemedlet eller studien före vecka 48 för ISG eller före vecka 24 för DSG på grund av brist eller avsaknad av effekt och försökspersoner med hiv-1 RNA ≥ 40 kopior/ml i vecka 48-fönstret för ISG och i vecka 24-fönstret för DSG.</p> <p><sup>‡</sup>Inkluderar försökspersoner som avbrutit på grund av biverkningar (AE) eller dödsfall om detta resulterade i avsaknad av virologiska data vid behandling inom det angivna tidsfönstret.</p> <p><sup>§</sup>Andra orsaker inkluderar: förlorad för uppföljning, bristande följsamhet med studieläkemedlet, läkarbeslut, protokollavvikelse, utträde av försöksperson.</p> <p>Baslinjeregim = ritonavir eller kobicistat-boostad PI (särskilt atazanavir, darunavir eller lopinavir), kobicistat-boostad elvitegravir eller NNRTI (särskilt efavirenz, nevirapin eller rilpivirin), var och en administrerad med två NRTI.</p>		

#### Behandlingsavbrott på grund av biverkningar

I en poolad analys där data kombinerades från två behandlingsnaiva prövningar (P007 och DRIVE-AHEAD), var andelen deltagare som avbrutit behandlingen på grund av en biverkning lägre i gruppen som fick kombinationsbehandling med (100 mg) doravirin (2,8 %) jämfört med gruppen som fick kombinationsbehandling med EFV (6,1 %) (behandlingsskillnad -3,4 %, p-värde 0,012).

#### Pediatrik population

Effekten av doravirin utvärderades i kombination med lamivudin och tenofoviridisproxil (DOR/3TC/TDF) i en öppen, enarmad studie på hiv-1-infekterade pediatrika patienter i åldern 12 till under 18 år (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)).

Vid baslinjen var medianåldern för patienterna 15 år (intervall: 12 till 17), 58 % var kvinnor, 78 % var asiatiska och 22 % var svarta, och mediantalet för CD4+ T-celler var 713 celler per mm<sup>3</sup> (intervall: 84 till 1 397). Efter byte till DOR/3TC/TDF förblev 95 % (41/43) av virologiskt suppresserade patienter suppresserade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 24 och 93 % (40/43) förblev suppresserade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 48.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för doravirin för en eller flera subgrupper av den pediatrika populationen för behandling av infektion med humant immunbristvirus-1 (hiv-1) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Doravirins farmakokinetik har studerats hos friska och hiv-1-infekterade försökspersoner. Doravirins farmakokinetik är likartad hos friska och hiv-1-infekterade försökspersoner. Steady state uppnåddes generellt dag 2 vid dosering en gång dagligen, och ackumuleringskvoten var 1,2 till 1,4 för AUC<sub>0-24</sub>, C<sub>max</sub> och C<sub>24</sub>. Farmakokinetiken för doravirin vid steady state efter administrering av 100 mg en gång dagligen till hiv-1-infekterade personer, baserat på populationsfarmakokinetisk analys, redovisas nedan.

Parameter GM (% CV)	AUC <sub>0-24</sub> µg·h/ml	C <sub>max</sub> µg/ml	C <sub>24</sub> µg/ml
Doravirin 100 mg en gång dagligen	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: Geometriskt medelvärde, % CV: Geometrisk variationskoefficient

Efter peroral dosering uppnås maximal plasmakoncentration 2 timmar efter doseringen. Doravirin har en uppskattad absolut biotillgänglighet på cirka 64 % för 100 mg-tabletten.

### Effekten av föda på oral absorption

Administrering av en doravirin-tablett som engångsdos tillsammans med en fettrik måltid till friska försökspersoner resulterade i 16 % ökning av AUC och 36 % ökning av C<sub>24</sub> för doravirin, medan C<sub>max</sub> inte påverkades i nämnvärd grad.

### Distribution

Baserat på administrering av en intravenös mikrodos är distributionsvolymen för doravirin 60,5 l. Doravirin är till cirka 76 % bundet till plasmaproteiner.

### Metabolism

Baserat på *in vitro*-data metaboliseras doravirin främst via CYP3A.

### Eliminering

Doravirin har en terminal halveringstid (t<sub>1/2</sub>) på cirka 15 timmar. Doravirin elimineras främst genom oxidativ nedbrytning medierad av CYP3A4. Utsöndring av oförändrat läkemedel via gallan kan bidra till elimineringen av doravirin, men denna elimineringsväg förväntas inte vara av signifikans. Utsöndring av oförändrat läkemedel via urinen är obetydlig.

### Nedsatt njurfunktion

Den renala utsöndringen av doravirin är obetydlig. I en studie där man jämförde 8 deltagare med gravt nedsatt njurfunktion med 8 deltagare utan nedsatt njurfunktion, var exponeringen av doravirin efter en engångsdos 31 % högre hos deltagarna med gravt nedsatt njurfunktion. I en populationsfarmakokinetisk analys som omfattade försökspersoner med kreatininclearance (CrCl) mellan 17 och 317 ml/min, hade inte njurfunktionen någon kliniskt relevant effekt på doravirins farmakokinetik. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Doravirin har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom eller patienter som genomgår dialysbehandling (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

Doravirin metaboliseras och elimineras främst via levern. Man såg ingen kliniskt relevant skillnad i doravirins farmakokinetik i en studie där man jämförde 8 deltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (klassad som Child–Pugh klass B främst på grund av förhöjda poäng för encefalopati och ascites) med 8 deltagare utan nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Doravirin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh klass C) (se avsnitt 4.2).

### Pediatriisk population

Genomsnittlig exponering av doravirin var likartad hos 54 pediatriiska patienter i åldern 12 till under 18 år och som vägde minst 35 kg som fick doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil i IMPAACT 2014 (Protokoll 027) jämfört med vuxna efter administrering av doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil (tabell 7).

**Tabell 7: Steady state farmakokinetik för doravirin efter administrering av doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproxil hos hiv-infekterade pediatriiska patienter i åldern 12 till under 18 år och som väger minst 35 kg.**

Parameter*	Doravirin†
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)

\*Presenterat som geometriskt medelvärde (%CV: geometrisk variationskoefficient)  
†Från populationsfarmakokinetisk analys (n=54)  
Förkortningar: AUC=area under kurvan för koncentration över tid; C<sub>max</sub>=maximal koncentration;  
C<sub>24</sub>=koncentration vid 24 timmar

### Äldre

Även om endast ett begränsat antal försökspersoner över 65 år har inkluderats (n = 36) har inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik för doravirin har identifierats hos försökspersoner över 65 år jämfört med försökspersoner under 65 år i en fas 1-prövning eller populationsfarmakokinetisk analys. Ingen dosjustering krävs.

### Kön

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan män och kvinnor har identifierats vad gäller doravirins farmakokinetik.

### Etnicitet

Inga kliniskt relevanta skillnader baserat på etnicitet har identifierats vad gäller doravirins farmakokinetik, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av doravirin hos friska och hiv-1-infekterade försökspersoner.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Reproduktionstoxicitet

Reproduktionsstudier med peroralt administrerat doravirin har utförts på råttor och kanin vid exponeringar som är ungefär 9 gånger (råttor) och 8 gånger (kanin) högre än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen till människa (RHD), utan några effekter på embryofetal (råttor och kanin) eller pre-/postnatal (råttor) utveckling. Studier på dräktiga råttor och kaniner visade att doravirin överförs till fostret via placenta. Plasmakoncentrationer hos fostret uppmättes till 40 % (kanin) och 52 % (råttor) av moderdjurets observerade koncentration vid gestationsdag 20.

Doravirin utsöndrades i mjölken hos lakterande råttor efter peroral administrering, med koncentrationer i mjölken som var cirka 1,5 gånger högre än moderdjurets plasmakoncentration.

### Karcinogenes

Långtidsstudier av oral karcinogenicitet av doravirin hos mus och råttor visade inte på någon karcinogen potential vid beräknade exponeringar upp till 6 gånger (mus) och 7 gånger (råttor) mänsklig exponering vid RHD.

## Mutagenes

Doravirin var inte gentoxiskt i ett flertal *in vitro*- och *in vivo*-analyser.

## Nedsatt fertilitet

Man såg inga effekter på fertilitet, parningsförmåga eller tidig embryonal utveckling när doravirin administrerades till råttor vid upp till 7 gånger mänsklig exponering vid RHD.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium E468  
Hypromellosacetatsuccinat  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat E470b  
Mikrokristallin cellulosa E460  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid E551

#### Filmdragering

Karnaubavax E903  
Hypromellos E464  
Laktosmonohydrat  
Titandioxid E171  
Triacetin E1518

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader  
Används inom 35 dagar efter öppnande.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet. Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Varje kartong innehåller en burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande polypropenlock och torkmedel av kiselgel.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- 1 burk med 30 filmdragerade tabletter
- 90 filmdragerade tabletter (3 burkar om 30 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22 november 2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pifeltro 100 mg filmdragerade tabletter  
doravirin

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg doravirin.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
90 (3 burkar om 30) filmdragerade tabletter

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning. Sväljes hela.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pifeltro

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Etikett på burk

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pifeltro 100 mg filmdragerade tabletter  
doravirin

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg doravirin.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

### 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1332/001

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Pifeltro 100 mg filmdragerade tabletter** doravirin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Pifeltro är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Pifeltro
3. Hur du tar Pifeltro
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pifeltro ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Pifeltro är och vad det används för**

##### **Vad Pifeltro är**

Pifeltro används för att behandla hiv ("humant immunbristvirus") -infektion. Det tillhör en läkemedelsgrupp som kallas "antiretrovirala läkemedel".

Pifeltro innehåller den aktiva substansen doravirin - en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI).

##### **Vad Pifeltro används för**

Pifeltro används för att behandla hiv-infektion hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 35 kg. Hiv är det virus som orsakar aids ("förvärvat immunbristsyndrom"). Du ska inte ta Pifeltro om din läkare har sagt till dig att viruset som orsakar din infektion är resistent (motståndskraftigt) mot doravirin.

Pifeltro måste användas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

##### **Hur Pifeltro verkar**

När det används tillsammans med andra läkemedel verkar Pifeltro genom att förhindra hiv från att göra fler virus i din kropp. Det hjälper genom att:

- minska mängden hiv i blodet (den så kallade "virusmängden")
- öka antalet vita blodkroppar, så kallade "CD4<sup>+</sup> T". Det kan göra ditt immunsystem starkare och kan minska risken för tidigt dödsfall eller för att få infektioner på grund av att ditt immunsystem är svagt.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Pifeltro

### Ta inte Pifeltro

- om du är allergisk mot doravirin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du tar följande läkemedel:
  - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin (läkemedel mot kramper)
  - rifampicin eller rifapentin (läkemedel mot tuberkulos)
  - johannesört (*Hypericum perforatum*, ett naturläkemedel mot nedstämdhet och ångest) eller produkter som innehåller johannesört
  - mitotan (läkemedel mot cancer)
  - enzalutamid (läkemedel mot prostatacancer)
  - lumakaftor (läkemedel mot cystisk fibros)

Ta inte Pifeltro om något av det ovanstående stämmer in på dig. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Pifeltro om du är osäker. Se även avsnittet ”Andra läkemedel och Pifeltro”.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Pifeltro.

### Immunreaktiveringssyndrom

Detta är något som kan inträffa när du börjar ta ett läkemedel mot hiv, inklusive detta läkemedel. Ditt immunsystem kan bli starkare och börja bekämpa infektioner som legat dolda i din kropp under lång tid. Tala omedelbart om för läkare om du får några nya symtom när du har börjat med din hiv-behandling.

Autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) kan också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

### Barn och ungdomar

**Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år eller som väger mindre än 35 kg.** Användning av Pifeltro hos barn under 12 år eller som väger mindre än 35 kg har ännu inte studerats.

### Andra läkemedel och Pifeltro

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta för att andra läkemedel kan påverka hur Pifeltro fungerar och Pifeltro kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar.

Det finns vissa läkemedel du inte får ta med Pifeltro. Se listan under avsnittet ”Ta inte Pifeltro”.

Tala med din läkare innan du tar följande läkemedel samtidigt med Pifeltro då din läkare kan behöva ändra dosen av dina läkemedel:

- bosentan (läkemedel mot lungsjukdom)
- dabrafenib (läkemedel mot hudcancer)
- lesinurad (läkemedel mot gikt)
- modafinil (läkemedel mot överdriven sömnhet)
- nafcillin (läkemedel mot vissa bakterieinfektioner)
- rifabutin (läkemedel mot vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos)
- telotristatetyl (läkemedel mot diarré hos personer med karcinoidsyndrom)
- tioridazin (läkemedel mot psykiska besvär såsom schizofreni)

Om din läkare bestämmer att du ska ta dessa läkemedel med Pifeltro, ska en tablett doravirin tas två gånger dagligen (med cirka 12 timmars mellanrum).

Din läkare kan kontrollera dina blodvärden eller övervaka biverkningar om du tar följande läkemedel med Pifeltro:

- sirolimus (ett läkemedel som används för att kontrollera din kropps immunsvär efter en transplantation)
- takrolimus (ett läkemedel som används för att kontrollera din kropps immunsvär efter en transplantation)

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare om riskerna och fördelarna med att ta Pifeltro. Det är att föredra att undvika användning av detta läkemedel under graviditet. Detta beror på att det inte har studerats under graviditet och det är inte känt om det kommer att skada ditt barn när du är gravid.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Försiktighet ska iakttas om du kör bil, cyklar eller använder maskiner om du känner dig yr, trött eller sömning när du har tagit detta läkemedel.

### **Pifeltro tabletter innehåller laktos**

Om du inte tål laktos ska du tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Pifeltro**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker. Detta läkemedel måste användas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

### **Hur mycket du ska ta**

Rekommenderad dos är en tablett en gång dagligen. Om du tar vissa läkemedel kan din läkare behöva ändra dosen doravirin. Se avsnitt ”Andra läkemedel och Pifeltro” för en lista över läkemedlen.

### **Så här tar du detta läkemedel**

- Svälj tabletten hel (den får inte krossas eller tuggas).
- Detta läkemedel kan tas med mat eller mellan måltiderna.

### **Om du har tagit för stor mängd av Pifeltro**

Ta inte mer än den rekommenderade dosen. Om du skulle råka ta mer ska du kontakta din läkare.

### **Om du har glömt att ta Pifeltro**

- Det är viktigt att du inte missar eller hoppar över en dos av detta läkemedel.
- Om du har glömt att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg. Om det är dags för nästa dos inom 12 timmar ska du i stället hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan med behandlingen precis som tidigare.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.
- Kontakta läkare eller apotekspersonal om du är osäker på hur du ska göra.

### **Om du slutar att ta Pifeltro**

Se till att du inte får slut på detta läkemedel. Förnya ditt recept eller tala med läkaren innan du får slut på läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med din läkare.

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer:

- onormala drömmar, sömnsvårigheter (insomnia)
- huvudvärk, yrsel, sömnighet
- illamående, diarré, magsmärta, kräkningar, gaser (flatulens)
- utslag
- trötthet

Blodprover kan också visa:

- förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT)

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer:

- mardrömmar, depression, ångest, irritabilitet, förvirring, självmordstankar
- koncentrationssvårigheter, försämrat minne, stickningar i händer och fötter, stela muskler, dålig sömnkvalitet
- högt blodtryck
- förstoppning, obehag i magen, svullen eller uppblåst mage, matsmältningsbesvär, lös avföring, magkramper
- klåda
- muskelsmärta, ledsmärta
- svaghetskänsla, allmän sjukdomskänsla

Blodprover kan också visa:

- minskade nivåer av fosfat
- förhöjda nivåer av leverenzymmer (ASAT)
- förhöjda nivåer av lipas
- förhöjda nivåer av amylas
- minskade nivåer av hemoglobin

**Sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer:

- aggression, hallucinationer, svårigheter att anpassa sig till förändringar, humörsvängningar, sömngående
- andningssvårigheter, förstorade halsmandlar
- känsla av ofullständiga tarmuttömningar
- inflammation i huden på grund av allergi, rodnad på kinder, näsa, haka eller panna, knölar eller finnar i ansiktet
- njurskada, njurproblem, njursten
- bröstsmärta, köldkänsla, smärta, törst

Blodprover kan också visa:

- minskade nivåer av magnesium
- förhöjda nivåer av kreatinfosfokinas

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Pifeltro ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på burken efter EXP. Detta läkemedel ska användas inom 35 dagar efter öppnandet av burken.
- Burken innehåller torkmedel som skyddar tablettorna från fukt. Låt torkmedlet ligga kvar i burken och kasta det inte förrän du har tagit alla tablettorna.
- Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.
- Inga särskilda temperaturanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är doravirin 100 mg.
- Övriga innehållsämnen är kroskarmellosnatrium E468, hypromellosacetatsuccinat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat E470b, mikrokristallin cellulosa E460 samt kolloidal vattenfri kiseldioxid E551. Tablettorna har en filmdragering bestående av följande innehållsämnen: karnaubavax E903, hypromellos E464, laktosmonohydrat, titandioxid E171 och triacetin E1518.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pifeltro är en vit, oval filmdragerad tablett, märkt med företagslogotyp och ”700” på den ena sidan och slät på den andra.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- 1 burk med 30 filmdragerade tabletter
- 90 filmdragerade tabletter (3 burkar om 30 filmdragerade tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@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 A.Φ.B.E.E.  
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

**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)

**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

**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

medicalinformation.it@msd.com

info@msd.fi

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.