

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pifeltro 100 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

In elke filmomhulde tablet zit 100 mg doravirine.

Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

Dosisaanpassing

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

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

Gemiste dosis

Als de patiënt een dosis van Pifeltro mist binnen de 12 uur dat het middel normaal gesproken moet worden ingenomen, dan moet de patiënt Pifeltro zo spoedig mogelijk innemen. Het normale doseringsschema moet hierna worden hervat. Als een patiënt een dosis van Pifeltro met meer dan 12 uur mist, dan moet de patiënt

de gemiste dosis niet innemen. De eerstvolgende dosis moet op de normale geplande tijd worden ingenomen. De patiënt moet geen 2 doses tegelijkertijd innemen.

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NNRTI-substituties en gebruik van doravirine

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

Gebruik met CYP3A-inductoren

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

Immuunreactiveringssyndroom

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

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

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op doravirine

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

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

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

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

Effecten van doravirine op andere geneesmiddelen

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

Echter, gelijktijdige toediening van doravirine en het gevoelige CYP3A-substraat midazolam resulteerde in een afname van de blootstelling aan midazolam met 18 %. Dit wijst erop dat doravirine mogelijk een zwakke CYP3A-inductor is. Wees daarom voorzichtig bij gelijktijdige toediening van doravirine en geneesmiddelen

die gevoelige CYP3A-substraten zijn, met bovendien een smalle therapeutische breedte (bijvoorbeeld tacrolimus en sirolimus).

Interactietabel

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

Tabel 1: Interacties van doravirine met andere geneesmiddelen

| Geneesmiddel per therapeutisch gebied | Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)* | Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine |
|--|--|--|
| Zuurreducerende middelen | | |
| antacidum (aluminium- en magnesiumhydroxide orale suspensie) (20 ml SD, doravirine 100 mg SD) | ↔ doravirine AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| pantoprazol (40 mg QD, doravirine 100 mg SD) | ↓ doravirine AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| omeprazol | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Remmers van angiotensineconverterende enzymen | | |
| lisinopril | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ lisinopril | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Antiandrogeenen | | |
| enzalutamide | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. |
| Antibiotica | | |
| nafcilline | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen. |
| Anticonvulsiva | | |
| carbamazepine oxcarbazepine fenobarbital fentytoïne | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. |
| Antidiabetica | | |
| metformine (1000 mg SD, doravirine 100 mg QD) | ↔ metformine AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |

| Geneesmiddel per therapeutisch gebied | Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)* | Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine |
|--|--|---|
| canagliflozine liraglutide sitagliptine | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ canagliflozine ↔ liraglutide ↔ sitagliptine | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Antidiarremiddelen | | |
| telotristat-ethyl | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen. |
| Anti-jichtmiddelen en uricosurica | | |
| lesinurad | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen. |
| Antimycobacteriële middelen | | |
| Enkelvoudige dosis rifampicine (600 mg SD, doravirine 100 mg SD) | ↔ doravirine AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01) | Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. |
| Meervoudige doses rifampicine (600 mg QD, doravirine 100 mg SD) | ↓ doravirine AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Inductie van CYP3A) | |
| rifapentine | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. |
| rifabutine (300 mg QD, doravirine 100 mg SD) | ↓ doravirine AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Inductie van CYP3A) | Indien doravirine tegelijk met rifabutine wordt toegediend, dan moet de dosis worden verhoogd naar 100 mg tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur). |
| Antineoplastica | | |
| mitotaan | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. |
| Antipsychotica | | |
| thioridazine | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen. |

| Geneesmiddel per therapeutisch gebied | Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)* | Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine |
|--|--|--|
| Azool-antimycotica | | |
| ketoconazol (400 mg QD, doravirine 100 mg SD) | ↑ doravirine AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Remming van CYP3A) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A4) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Calciumkanaalblokkers | | |
| diltiazem verapamil | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (CYP3A-remming) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Behandeling van cystische fibrose | | |
| lumacaftor | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. |
| Endothelinereceptorantagonisten | | |
| bosentan | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen. |
| Antivirale middelen tegen hepatitis C | | |
| elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirine 100 mg QD) | ↑ doravirine AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Remming van CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |

| Geneesmiddel per therapeutisch gebied | Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)* | Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine |
|--|--|--|
| ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirine 100 mg SD) | ↑ doravirine AUC 1,15 (1,07; 1,24) C _{max} 1,11 (0,97; 1,27) C ₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C _{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C _{max} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C _{max} 1,03 (0,97; 1,09) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| sofosbuvir/velpatasvir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| sofosbuvir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| daclatasvir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir en dasabuvir+/-ritonavir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A wegens ritonavir) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| dasabuvir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| glecaprevir, pibrentasvir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| ribavirine | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Kruidensupplementen | | |
| sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. |

| Geneesmiddel per therapeutisch gebied | Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)* | Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine |
|--|--|--|
| Antivirale middelen tegen hiv | | |
| Fusie- en entreeeremmers | | |
| enfuvirtide | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine ↔ enfuvirtide | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| maraviroc | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine ↔ maraviroc | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Proteaseremmers | | |
| met ritonavir [†] gebooste proteaseremmers (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir) | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A) ↔ gebooste proteaseremmers | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| met cobicistat gebooste proteaseremmers (darunavir, atazanavir) | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A) ↔ gebooste proteaseremmers | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Integraseremmers (INSTI's) | | |
| dolutegravir (50 mg QD, doravirine 200 mg QD) | ↔ doravirine AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{max} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (Remming van BCRP) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| raltegravir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine ↔ raltegravir | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| met ritonavir [†] gebooste elvitegravir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (CYP3A-remming) ↔ elvitegravir | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| met cobicistat gebooste elvitegravir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (CYP3A-remming) ↔ elvitegravir | Er is geen dosisaanpassing nodig. |

| Geneesmiddel per therapeutisch gebied | Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)* | Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine |
|---|---|--|
| Nucleosideanaloga (NRTI's) | | |
| tenofovirdisoproxil (245 mg QD, doravirine 100 mg SD) | ↔ doravirine AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| lamivudine + tenofovirdisoproxil (300 mg lamivudine SD + 245 mg tenofovirdisoproxil SD, doravirine 100 mg SD) | ↔ doravirine AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudine AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| abacavir | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine ↔ abacavir | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| emtricitabine | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine ↔ emtricitabine | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| tenofoviralafenamide | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine ↔ tenofoviralafenamide | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Immunosuppressiva | | |
| tacrolimus sirolimus | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Inductie van CYP3A) | Controleer de concentraties van tacrolimus en sirolimus in het bloed aangezien de dosering van deze middelen mogelijk moet worden aangepast. |
| Kinaseremmers | | |
| dabrafenib | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen. |

| Geneesmiddel per therapeutisch gebied | Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)* | Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine |
|--|---|--|
| Opioïde analgetica | | |
| methadon 20-200 mg QD geïndividualiseerde dosis, doravirine 100 mg QD | ↓ doravirine AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-methadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-methadon AUC 0,98 (0,90 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| buprenorfine naloxon | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ buprenorfine ↔ naloxon | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Orale anticonceptiva | | |
| 0,03 mg ethinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirine 100 mg QD) | ↔ ethinylestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| norgestimaat/ethinylestradiol | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ norgestimaat/ethinylestradiol | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Farmacokinetische versterkers | | |
| ritonavir (100 mg BID, doravirine 50 mg SD) | ↑ doravirine AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (Remming van CYP3A) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| cobicistat | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| Psychostimulantia | | |
| modafinil | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A) | Vermijd gelijktijdige toediening. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine worden ingenomen. |
| Sedativa/hypnotica | | |
| midazolam (2 mg SD, doravirine 120 mg QD) | ↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |

| Geneesmiddel per therapeutisch gebied | Effecten op geneesmiddelspiegels geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)* | Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine |
|--|--|--|
| Statines | | |
| atorvastatine (20 mg SD, doravirine 100 mg QD) | ↔ atorvastatine AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85) | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| rosuvastatine simvastatine | Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ rosuvastatine ↔ simvastatine | Er is geen dosisaanpassing nodig. |
| ↑ = toename, ↓ = afname, ↔ = geen verandering BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = Single Dose (enkelvoudige dosis); QD = Once Daily (eenmaal daags); BID = Twice Daily (tweemaal daags) *AUC _{0-∞} voor enkelvoudige dosis, AUC ₀₋₂₄ voor eenmaal daags. †De interactie werd alleen beoordeeld met ritonavir. | | |

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

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

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

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

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

Immuunreactiveringssyndroom

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

Pediatrische populatie

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Antivirale activiteit in celcultuur

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

Antivirale activiteit in combinatie met andere antivirale middelen tegen hiv

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

Resistentie

In celcultuur

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

In klinische onderzoeken

Niet eerder behandelde volwassen patiënten

In de fase 3-onderzoeken DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD werden niet eerder behandelde patiënten (n = 747) geïncludeerd, waarbij de volgende NNRTI-substituties deel uitmaakten van de uitsluitingscriteria: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

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

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

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|---|---------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| | DOR + NRTI's* (383) | DRV + r + NRTI's* (383) | DOR/TDF/3TC (364) | EFV/TDF/FTC (364) |
| Succesvol genotype, n | 15 | 18 | 32 | 33 |
| Genotypische resistentie tegen | | | | |
| DOR of controle (DRV of EFV) | 2 (DOR) | 0 (DRV) | 8 (DOR) | 14 (EFV) |
| NRTI-backbone | 2** | 0 | 6 | 5 |
| alleen M184I/V | 2 | 0 | 4 | 4 |
| alleen K65R | 0 | 0 | 1 | 0 |
| K65R + M184I/V | 0 | 0 | 1 | 1 |
| *NRTI's in DOR-groep: FTC/TDF (333) of ABC/3TC (50); NRTI's in DRV+r-groep: FTC/TDF (335) of ABC/3TC (48) | | | | |
| **Proefpersonen ontvingen FTC/TDF | | | | |
| ABC = abacavir; FTC = emtricitabine; DRV = darunavir; r= ritonavir | | | | |

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

Volwassen proefpersonen met virologische onderdrukking

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

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

Pediatrische proefpersonen

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

Kruisresistentie

Doravirine is geëvalueerd bij een beperkt aantal patiënten met NNRTI-resistentie (K103N n=7, G190A n=1); alle patiënten werden onderdrukt tot < 40 kopieën/ml in week 48. Een breekpunt voor een afname in

gevoeligheid, veroorzaakt door verschillende NNRTI-substituties, wat geassocieerd wordt met een afname in klinische werkzaamheid, is niet vastgesteld.

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

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

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

Klinische ervaring

Niet eerder behandelde volwassen proefpersonen

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

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

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

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

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

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|--|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|
| | DOR + 2 NRTI's (383) | DRV + r + 2 NRTI's (383) | DOR/3TC/TDF (364) | EFV/FTC/TDF (364) |
| Week 48 | 83 % | 79 % | 84 % | 80 % |
| Vershil (95 %-BI) | 4,2 % (-1,4 %, 9,7 %) | | 4,1 % (-1,5 %, 9,7 %) | |
| Week 96* | 72 % (N=379) | 64 % (N=376) | 76 % (N=364) | 73 % (N=364) |
| Vershil (95 %-BI) | 7,6 % (1,0 %, 14,2 %) | | 3,3 % (-3,1 %, 9,6 %) | |
| Week 48 resultaat (< 40 kopieën/ml) per baselinefactor | | | | |
| hiv-1 RNA kopieën/ml | | | | |
| ≤ 100.000 | 256/285 (90 %) | 248/282 (88 %) | 251/277 (91 %) | 234/258 (91 %) |
| > 100.000 | 63/79 (80 %) | 54/72 (75 %) | 54/69 (78 %) | 56/73 (77 %) |
| Aantal CD4-cellen, cellen/μl | | | | |
| ≤ 200 | 34/41 (83 %) | 43/61 (70 %) | 27/42 (64 %) | 35/43 (81 %) |
| > 200 | 285/323 (88 %) | 260/294 (88 %) | 278/304 (91 %) | 255/288 (89 %) |
| NRTI-achtergrondbehandeling | | | | |
| TDF/FTC | 276/316 (87 %) | 267/312 (86 %) | n.v.t. | |
| ABC/3TC | 43/48 (90 %) | 36/43 (84 %) | | |
| Viraal subtype | | | | |
| B | 222/254 (87 %) | 219/255 (86 %) | 194/222 (87 %) | 199/226 (88 %) |
| non-B | 97/110 (88 %) | 84/100 (84 %) | 109/122 (89 %) | 91/105 (87 %) |
| Gemiddeld CD4-verschil met de uitgangswaarde | | | | |
| Week 48 | 193 | 186 | 198 | 188 |
| Week 96 | 224 | 207 | 238 | 223 |

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

P007 was een fase 2b-onderzoek bij ART-naïeve, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen proefpersonen (n = 340).

In deel I werden proefpersonen gerandomiseerd naar een van de 4 doses doravirine of EFV, elk in combinatie met FTC/TDF. Na week 24 werden alle proefpersonen die gerandomiseerd waren om doravirine te krijgen, naar 100 mg doravirine geswitcht (of hierop gehouden). Bijkomende proefpersonen werden gerandomiseerd in deel II om of 100 mg doravirine of EFV te krijgen, elk in combinatie met FTC/TDF. In beide delen van het onderzoek werden doravirine en EFV toegediend als blinde therapie en werd FTC/TDF als open-label toegediend.

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

| | Doravirine 25 mg (N=40) n (%) | Doravirine 50 mg (N=43) n (%) | Doravirine 100 mg (N=42) n (%) | Doravirine 200 mg (N=41) n (%) | Efavirenz 600 mg (N=42) n (%) |
|--|--|--|---|---|--|
| hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml* | 32 (80) | 32 (74) | 30 (71) | 33 (80) | 27 (64) |
| Verschillen in behandeling* † (95 % BI) †† | 16 (-4, 34) | 10 (-10, 29) | 6,6 (-13, 26) | 16 (-3, 34) | |
| Gemiddelde verandering in CD4 t.o.v. baseline (cellen/mm³) ** | 154 | 113 | 134 | 141 | 121 |
| † Een positieve waarde geeft voorkeur aan doravirine boven efavirenz. †† De 95%-BI's werden berekend met behulp van de methode van Miettinen en Nurminen, met het gewicht evenredig aan de grootte van elk stratum (screening HBV-1 RNA > 100.000 kopieën/ml of ≤ 100.000 kopieën/ml. ** Methode voor het verwerken van ontbrekende gegevens: de 'Observed Failure' (OF)-benadering. Voor de CD4-celtelling werd gebruikgemaakt van baseline-carry-forward voor proefpersonen die de toegewezen therapie beëindigden wegens gebrek aan werkzaamheid. Opmerking: Zowel doravirine als efavirenz werd toegediend met emtricitabine/tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) | | | | | |

Volwassen proefpersonen met virologische onderdrukking

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

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

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

| Resultaat | DOR/3TC/TDF eenmaal daags DSG Week 48 N=447 | Basisregime USG Week 24 N=223 |
|--|---|--|
| | Hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml | 90 % |
| DSG-USG, verschil (95 %-BI)* | -3,6 % (-80 %, 0,9 %) | |
| Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per basisregime | | |
| Ritonavir- of cobicistat-gebooste PI | 280/316 (89 %) | 145/156 (93 %) |
| Cobicistat-geboost elvitegravir | 23/25 (92 %) | 11/12 (92 %) |
| NNRTI | 98/106 (92 %) | 52/55 (95 %) |
| Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per aantal CD4⁺-T-cellen bij aanvang (cellen/mm³) | | |
| < 200 cellen/mm ³ | 10/13 (77 %) | 3/4 (75 %) |
| ≥ 200 cellen/mm ³ | 384/426 (90 %) | 202/216 (94 %) |

| Resultaat | DOR/3TC/TDF eenmaal daags DSG Week 48 N=447 | Basisregime USG Week 24 N=223 |
|---|---|--|
| Hiv-1 RNA \geq 40 kopieën/ml[†] | 3 % | 4 % |
| Geen virologische gegevens binnen het tijdsinterval | 8 % | 3 % |
| Deelname aan onderzoek gestaakt wegens bijwerking of overlijden [‡] | 3 % | 0 |
| Deelname aan onderzoek gestaakt wegens andere redenen [§] | 4 % | 3 % |
| Opgenomen in onderzoek maar data in tijdsinterval ontbreken | 0 | 0 |
| <p>* Het 95 %-BI voor het verschil tussen de behandelingen werd berekend met gebruik van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltoets.</p> <p>[†] Omvat proefpersonen die behandeling van of deelname aan het onderzoek staakten vóór week 48 bij DSG of vóór week 24 bij USG vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid, en proefpersonen met hiv-1 RNA \geq 40 kopieën/ml in de periode tot week 48 bij DSG en tot week 24 bij USG.</p> <p>[‡] Omvat proefpersonen die stopten met het onderzoek vanwege een bijwerking of overlijden indien dit resulteerde in een gebrek aan virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het gespecificeerde tijdsinterval.</p> <p>[§] Andere redenen omvatten: geen follow-upgegevens beschikbaar, slechte therapietrouw, besluit van de arts, protocoldeviatie, staken van het onderzoek door proefpersoon.</p> <p>Basisregime = ritonavir- of cobicistat-gebooste PI (te weten atazanavir, darunavir of lopinavir), cobicistat-geboost elvitegravir of NNRTI (te weten efavirenz, nevirapine of rilpivirine), in alle gevallen toegediend met twee NRTI's.</p> | | |

Stopzetting vanwege ongewenste voorvallen

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

Pediatische populatie

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

state' farmacokinetiek van doravirine volgend op het toedienen van 100 mg eenmaal daags aan met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse, is hieronder aangegeven.

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

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

Effect van voedsel op orale absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische populatie

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

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

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

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

Ouderen

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

Geslacht

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

Etnische afkomst

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

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

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

Carcinogenese

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

Mutagenese

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

Vermindering van vruchtbaarheid

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Filmomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pifeltro 100 mg filmomhulde tabletten
doravirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg doravirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
90 (3 flessen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik. Heel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pifeltro

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pifeltro 100 mg filmomhulde tabletten
doravirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg doravirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Heel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

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

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pifeltro 100 mg filmomhulde tabletten doravirine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pifeltro en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit medicijn in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pifeltro en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Wat is Pifeltro?

Pifeltro wordt gebruikt om hiv-infectie te behandelen (hiv is de afkorting van ‘humaan immunodeficiëntievirus’). Het behoort tot een groep medicijnen die ‘antiretrovirale geneesmiddelen’ heet.

In dit medicijn zit de werkzame stof doravirine – een non-nucleoside-reversetranscriptaseremmer (NNRTI).

Waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

U krijgt dit medicijn als u hiv heeft. Het wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren die 12 jaar of ouder zijn en ten minste 35 kg wegen. Hiv is het virus waar u aids (*‘acquired immunodeficiency syndrome’*, verworven immunodeficiëntiesyndroom) van kunt krijgen. U mag dit medicijn niet gebruiken als uw arts u verteld heeft dat het virus dat uw infectie veroorzaakt resistent is tegen doravirine.

Dit medicijn moet gebruikt worden in combinatie met andere medicijnen voor hiv.

Hoe werkt dit medicijn?

Wanneer gebruikt in combinatie met andere medicijnen, werkt dit medicijn door te voorkomen dat hiv meer virussen aanmaakt in uw lichaam. Dit helpt doordat:

- u minder hiv in uw bloed (dit wordt uw ‘virale belasting’ genoemd) heeft;
- u meer witte bloedcellen (genaamd ‘CD4⁺-T’) krijgt. Dit kan uw immuunsysteem versterken. Dit kan het risico verkleinen dat u vroegtijdig overlijdt of infecties oploopt omdat uw immuunsysteem zwak is.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een van de volgende medicijnen gebruikt:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne (medicijnen voor bij toevallen)
 - rifampicine, rifapentine (medicijnen bij tuberculose)

- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, een kruidenmedicijn dat gebruikt wordt bij depressie en angst) of producten die sint-janskruid bevatten
- mitotaan (een medicijn om kanker te behandelen)
- enzalutamide (een medicijn om prostaatkanker te behandelen)
- lumacaftor (een medicijn om taaislijmziekte te behandelen)

Gebruik dit medicijn niet als bovenstaande op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit medicijn inneemt. Zie ook de lijst onder het kopje ‘Gebruikt u nog andere medicijnen?’.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit medicijn inneemt.

Immuunreactiveringssyndroom

Dit kan optreden wanneer u begint met het gebruiken van een hiv-medicijn, waaronder dit medicijn. Uw immuunsysteem kan sterker worden en infecties beginnen tegen te gaan, die zich lang in uw lichaam verborgen hebben gehouden. Vertel het uw arts meteen als u nieuwe verschijnselen krijgt nadat u met uw hiv-medicijn bent begonnen.

Auto-immuunziektes (een ziekte die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) kunnen ook ontstaan nadat u bent gestart met het innemen van medicijnen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziektes kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u klachten van een infectie krijgt of andere klachten zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de benodigde behandeling meteen contact op met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit medicijn niet aan kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 35 kg wegen. Het gebruik van dit medicijn bij kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 35 kg wegen is nog niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Pifeltro nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere medicijnen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit is omdat andere medicijnen invloed kunnen hebben op de werking van dit medicijn. Dit medicijn kan ook invloed hebben op de manier waarop sommige andere medicijnen werken.

Er zijn bepaalde medicijnen die u niet samen mag gebruiken met dit medicijn. Zie de lijst onder het kopje ‘Wanneer mag u dit medicijn niet innemen?’

Raadpleeg uw arts voordat u de volgende medicijnen samen met dit medicijn gebruikt, uw arts moet misschien de dosering van uw medicijnen moet veranderen:

- bosentan (een medicijn om longziekte te behandelen)
- dabrafenib (een medicijn om huidkanker te behandelen)
- lesinurad (een medicijn om jicht te behandelen)
- modafinil (een medicijn om overmatige slaperigheid te behandelen)
- nafcilline (een medicijn om sommige bacteriële infecties te behandelen)
- rifabutine (een medicijn om sommige bacteriële infecties, zoals tuberculose, te behandelen)
- telotristat-ethyl (een medicijn om diarree te behandelen bij mensen met carcinoïdsyndroom)
- thioridazine (een medicijn om psychische stoornissen zoals schizofrenie te behandelen)

Als uw arts besluit dat u deze medicijnen samen met dit medicijn moet gebruiken, moet u tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine innemen.

Het kan zijn dat uw arts uw bloedwaarden controleert of u op bijwerkingen controleert als u de volgende medicijnen samen met dit medicijn gebruikt:

- sirolimus (een medicijn om na een transplantatie de immuunrespons (natuurlijke afweer) van uw lichaam te regelen)
- tacrolimus (een medicijn om na een transplantatie de immuunrespons van uw lichaam te regelen)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts over de risico's en voordelen van het innemen van dit medicijn. Het is beter om dit medicijn niet te gebruiken tijdens de zwangerschap. De reden hiervan is dat het medicijn niet is onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of dit medicijn schade aan uw baby kan toebrengen tijdens uw zwangerschap.

Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Bespreek dit dan zo snel mogelijk met uw arts of dit mag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees voorzichtig met het rijden, fietsen of het bedienen van machines als u duizelig, moe of slaperig bent nadat u dit medicijn heeft ingenomen.

Pifeltro-tabletten bevatten lactose

Als uw arts u verteld heeft dat u lactose niet verdraagt, praat met uw arts voordat u dit medicijn inneemt.

3. Hoe neemt u dit medicijn in?

Neem dit medicijn altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit medicijn moet gebruikt worden in combinatie met andere medicijnen voor hiv.

Hoeveel moet u gebruiken?

De aanbevolen dosering is 1 keer per dag 1 tablet. Als u bepaalde medicijnen gebruikt, kan het zijn dat uw arts de hoeveelheid doravirine moet aanpassen. Zie 'Gebruikt u nog andere medicijnen?' voor een lijst van medicijnen.

Inname van dit medicijn

- Slik de tablet heel door. Niet kauwen, breken of fijnmaken.
- U kunt de tablet met of zonder eten slikken.

Heeft u te veel van dit medicijn ingenomen?

Neem niet meer dan de aanbevolen dosis in. Neem contact op met uw arts wanneer u per ongeluk meer inneemt.

Bent u vergeten dit medicijn in te nemen?

- Het is belangrijk dat u geen doses van dit medicijn mist of overslaat.
- Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Duurt het meer dan 12 uur tot u de volgende tablet moet slikken? Slik de vergeten tablet dan direct. Slik de volgende tablet weer op het vaste tijdstip. Duurt het minder dan 12 uur tot u de volgende tablet moet slikken? Sla de vergeten tablet dan over. Slik de volgende tablet weer op het vaste tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Als u niet zeker weet wat u moet doen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit medicijn

Zorg ervoor dat u altijd genoeg van dit medicijn heeft. Vraag op tijd een herhaalrecept aan.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Stop niet met het innemen van dit medicijn zonder eerst met uw arts te overleggen.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers:

- vreemde dromen, u slaapt slecht
- hoofdpijn, duizelig zijn, slaperig zijn
- misselijk zijn, diarree, buikpijn, overgeven, veel scheten laten
- huiduitslag
- moe zijn

Uit onderzoek van uw bloed kan ook het volgende blijken:

- verhoogde concentraties leverenzymen (ALAT)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers:

- nachtmerries, depressie, angst, prikkelbaar zijn, verward zijn, zelfmoordgedachten
- moeite met concentreren, geheugenproblemen, tintelende handen en voeten, stijve spieren, slaap van slechte kwaliteit
- hoge bloeddruk
- verstopping (obstipatie), last van uw maag, gezwollen of opgeblazen buik (abdominale distensie), verstoorde spijsvertering, zachte ontlasting, maagkrampen
- jeuk
- spierpijn, gewrichtspijn
- gevoel van zwakte, zich niet lekker voelen

Uit bloedonderzoeken kan ook het volgende blijken:

- verlaagd fosfaatgehalte
- verhoogde concentraties leverenzymen (ASAT)
- verhoogd lipasegehalte
- verhoogd amylasegehalte
- verlaagd hemoglobinegehalte

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers:

- agressie, hallucinaties (u ziet, voelt of hoort dingen die er niet zijn), zich moeilijk kunnen aanpassen aan veranderingen, stemmingswisselingen, slaapwandelen
- moeilijk ademen, vergrote amandelen
- gevoel van onvolledige stoelgang
- ontsteking van de huid door allergie, roodheid op de wangen, neus, kin of het voorhoofd, bultjes of puistjes op het gezicht
- nierschade, nierproblemen, nierstenen
- pijn op de borst, het koud hebben, pijn, dorst

Uit onderzoek van uw bloed kan ook het volgende blijken:

- verlaagd magnesiumgehalte
- verhoogd creatinekinasegehalte

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks

melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles na EXP. Dit medicijn moet gebruikt worden binnen 35 dagen na het openen van de fles.
- Bewaar de tabletten in de fles waarin u ze gekregen heeft. Doe de dop altijd goed op de fles om de tablet te beschermen tegen vocht.
- In de fles zit droogmiddel dat de tabletten tegen vocht beschermt. Zorg ervoor dat het droogmiddel in de fles wordt gehouden. Gooi het niet weg totdat u alle tabletten heeft ingenomen.
- Bewaar dit medicijn op kamertemperatuur. Dit betekent dat u dit medicijn gewoon in huis of in uw medicijnkastje kunt bewaren.
- Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stof in dit medicijn is doravirine 100 mg.
- De andere stoffen in dit medicijn zijn natriumcroscarmellose E468, hypromelloseacetaatsuccinaat, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat E470b, microkristallijne cellulose E460 en colloïdaal watervrij siliciumdioxide E551. Het zijn filmomhulde tabletten met een coatingmateriaal bestaande uit de volgende stoffen: carnaubawas E903, hypromellose E464, lactosemonohydraat, titaandioxide E171 en triacetine E1518.

Hoe ziet Pifeltro eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pifeltro is verkrijgbaar als een witte, ovale, filmomhulde tablet. Het heeft aan een kant het bedrijfslogo en '700' ingeslagen en is glad aan de andere kant.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

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

Niet alle verpakkingsgrootten zijn in uw land verkrijgbaar.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 A.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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<http://www.ema.europa.eu>.