

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pifeltro 100 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg doravirine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 222 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ovale tablet van 19,00 mm bij 9,50 mm met aan één kant het bedrijfslogo en '700' ingeslagen en aan de andere kant glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pifeltro, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen die met hiv-1 besmet zijn zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de NNRTI-klasse (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te 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, oraal in te nemen, met of zonder voedsel.

Dosisaanpassing

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

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

Gemiste dosis

Indien de patiënt een dosis van Pifeltro mist binnen de 12 uur dat het middel normaal gesproken moet worden ingenomen, dan dient de patiënt Pifeltro zo spoedig mogelijk in te nemen en het normale doseringsschema te hervatten. Indien een patiënt een dosis van Pifeltro met meer dan 12 uur mist, dan dient de patiënt de gemiste dosis niet in te nemen en in plaats daarvan de eerstvolgende dosis op de normale geplande tijd in te nemen. De patiënt dient geen 2 doses tegelijkertijd in te nemen.

Speciale populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van doravirine nodig (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. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer doravirine wordt toegediend aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van doravirine bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Pifeltro dient oraal te worden ingenomen, eenmaal daags, met of zonder voedsel en 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 (CYP)3A 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

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico op seksuele overdracht van hiv-1 substantieel vermindert, kan een restrisico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

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

Voorzichtigheid is geboden 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), waardoor verdere evaluatie en behandeling nodig kunnen zijn.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves, 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). Doravirine dient niet gelijktijdig te worden toegediend 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 gelijktijdig toedienen met de matige CYP3A-inductor rifabutine verlaagde de doravirineconcentraties (zie tabel 1). Wanneer doravirine gelijktijdig 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 gelijktijdig toedienen van doravirine met andere matige CYP3A-inductoren is niet geëvalueerd, maar verlaagde doravirineconcentraties worden verwacht. Indien het gelijktijdig 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 gelijktijdig toedienen van doravirine en geneesmiddelen die CYP3A-remmers zijn, kan tot verhoogde plasmaconcentraties van doravirine leiden. Er is echter geen dosisaanpassing nodig wanneer doravirine gelijktijdig 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.

Gelijktijdige toediening van doravirine en het gevoelige CYP3A-substraat midazolam resulteerde echter in een afname van de blootstelling aan midazolam met 18 %, wat erop wijst dat doravirine mogelijk een zwakke CYP3A-inductor is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van doravirine en geneesmiddelen die gevoelige CYP3A-substraten zijn, met bovendien een smalle therapeutische breedte (bv. tacrolimus en sirolimus).

Tabel met interacties

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.
Antiandrogeen		
enzalutamide	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
Antibiotica		
nafcilline	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine ingenomen te worden.
Anticonvulsiva		
carbamazepine oxcarbazepine fenobarbital fenytoïne	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antidiabetica		
metformine (1000 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ metformine AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
canagliflozine liraglutide sitagliptine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ canagliflozine ↔ liraglutide ↔ sitagliptine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Antidiarreemiddelen		
telotristat-ethyl	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine ingenomen te worden
Anti-jichtmiddelen en uricosurica		
lesinurad	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine ingenomen te worden.
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.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine
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 gelijktijdig 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)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine ingenomen te worden
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)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine ingenomen te worden.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine
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.
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.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine
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- indicteerd.
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.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine
raltegravir	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ doravirine ↔ raltegravir	Er is geen dosisaanpassing nodig.
met ritonavir [†] gebooste elvitegravir	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (CYP3A-remming) ↔ elvitegravir	Er is geen dosisaanpassing nodig.
met cobicistat gebooste elvitegravir	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ doravirine (CYP3A-remming) ↔ elvitegravir	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Nucleosideanaloga (NRTI's)		
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 + tenofovir-disoproxil (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.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine
Kinaseremmers		
dabrafenib	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine ingenomen te worden.
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.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine
Psychostimulantia		
modafinil	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient tweemaal daags (met een tussenpoos van ongeveer 12 uur) één tablet doravirine ingenomen te worden.
Sedativa/hypnotica		
midazolam (2 mg SD, doravirine 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Statines		
atorvastatine (20 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ atorvastatine AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
rosuvastatine simvastatine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ rosuvastatine ↔ simvastatine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
↑ = toename, ↓ = afname, ↔ = geen verandering BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = Single Dose (enkelvoudige dosis); QD = Once Daily (eenmaal daags); BID = Twice Daily (tweemaal daags) *AUC _{0-∞} voor enkelvoudige dosis, AUC ₀₋₂₄ voor eenmaal daags. †De interactie werd alleen beoordeeld met ritonavir.		

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid 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 duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van doravirine te vermijden 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).

Vanwege het risico op hiv-1-overdracht en ernstige bijwerkingen bij zuigelingen, dienen moeders erop gewezen te worden geen borstvoeding te geven als zij Pifeltro krijgen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van doravirine op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden 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 kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen ervan op de hoogte te worden gesteld dat vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid gemeld zijn tijdens de behandeling met doravirine (zie rubriek 4.8). Hier moet rekening mee worden gehouden wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of diens vermogen om machines te bedienen beoordeeld wordt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen waarvan gemeend wordt dat ze mogelijk of waarschijnlijk verband houden met doravirine waren nausea (4 %) en hoofdpijn (3 %).

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

De bijwerkingen met een vermoedelijk (of tenminste mogelijk) verband met de behandeling staan hieronder gerangschikt op lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd 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

Frequentie	Bijwerkingen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	rash ⁸
Soms	pruritus
Zelden	dermatitis allergisch, rosacea
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Soms	myalgie, artralgie
Zelden	skeletspierstelselpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden	acut nierletsel, nieraandoening, urinewegsteen, nefrolithiase
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid
Soms	asthenie, malaise
Zelden	pijn op de borst, koude rillingen, pijn, dorst
Onderzoeken	
Vaak	alanineaminotransferase verhoogd ⁹
Soms	lipase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, amylase verhoogd, hemoglobine verlaagd
Zelden	bloedcreatin kinase verhoogd
¹ insomnie omvat: insomnie, initiële insomnie en slaapstoornis ² depressie omvat: depressie, zwaarmoedige stemming, depressieve stoornis en persisterende 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	

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 en 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) met EC₅₀-waarden variërend 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, alsook NNRTI-resistente hiv-1. Waargenomen opkomende aminozuursubstituties in RT zijn: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L en Y318F. Veelvoorkomende NNRTI-resistente mutaties (K103N, Y181C) werden niet in het *in vitro*-onderzoek geselecteerd. V106A (resulterend 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 binnen protocol-gedefinieerd virologisch falen-populatie + vroege-stopzetting-populatie

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR (383) + NRTI's*	DRV+r (383) + NRTI's*	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Succesvol genotype, n	9	10	22	23
RAM DOR/controle, n	1/9 (DOR)	0/10 (DRV)	6/22 (DOR)	12/23 (EFV)
NRTI-mutatie, n	1**/9	0/10	6/22	5/23
*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) **De proefpersoon ontving FTC/TDF ABC = abacavir; FTC = emtricitabine; DRV = darunavir; r= ritonavir RAM= <i>resistance associated mutation</i> (resistentie-geassocieerde mutatie)				

Opkomende doravirine-geassocieerde resistentiesubstituties in RT omvatten een of meer van het 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.

Abacavir, lamivudine, emtricitabine of tenofovirdisoproxil

In een samengevoegde analyse van antiretrovirale therapie (ART)-naïeve proefpersonen die doravirine en andere NRTI's (abacavir, lamivudine, emtricitabine of tenofovirdisoproxil) ontvingen, werd genotypering uitgevoerd op plasma hiv-1-isolaten van alle proefpersonen met hiv-1 RNA groter dan 400 kopieën per ml bij bevestigd virologisch falen, in week 48, of op een tijdstip van vroegtijdig staken van het onderzoeksgeneesmiddel. Genotypische resistentie ontwikkelde zich bij 8 evalueerbare proefpersonen. De resistentie-geassocieerde substituties die zich voordeden waren RT M41L (n=1), K65R (n=2) en M184V/I (n=5).

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

Hiv-1-laboratoriumstammen die de meest voorkomende NNRTI-geassocieerde mutaties K103N, Y181C, of substituties K103N/Y181C in RT hebben, vertonen een afname in gevoeligheid voor doravirine van minder dan drievoudig vergeleken 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-geassocieerde 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-geassocieerde substituties kunnen kruisresistentie tegen efavirenz, rilpivirine, nevirapine en etravirine geven. Van de 7 proefpersonen die in de centrale onderzoeken hoge resistentie tegen doravirine ontwikkelden, hadden er 6 fenotypische resistentie tegen EFV en nevirapine, 3 tegen rilpivirine en 2 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 besmette 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 of 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 \geq 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.	

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
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 besmette 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 besmette 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 %	93 %
DSG-USG, verschil (95 %-BI)*	-3,6 % (-80 %, 0,9 %)	
Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per basisregime		
Ritonavir- of cobicistat-gebooste PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-geboost elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per aantal CD4+ T-cellen bij aanvang (cellen/mm³)		
< 200 cellen/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellen/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopieën/ml[†]	3 %	4 %
Geen virologische gegevens binnen het tijdsinterval	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
* Het 95 %-BI voor het verschil tussen de behandelingen werd berekend met gebruik van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltoets.		
[†] Omvat proefpersonen die behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel of deelname aan het onderzoek staakten vóór week 48 bij DSG of vóór week 24 bij USG vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid, en proefpersonen met hiv-1 RNA ≥ 40 kopieën/ml in de periode tot week 48 bij DSG en tot week 24 bij USG.		
[‡] 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.		
[§] Andere redenen omvatten: geen follow-upgegevens beschikbaar, slechte therapietrouw, besluit van de arts, protocoldeviatie, staken van het onderzoek door proefpersoon.		
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.		

Stopzetting vanwege ongewenste voorvallen

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

Pediatrische patiënten

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 pediatrische patiënten voor de behandeling van infectie met humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1), zoals vastgesteld in het pediatrich implementatieplan (PIP bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische gegevens

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' verwezenlijkt bij dosering eenmaal daags, met accumulatieverhoudingen 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 μM u	C _{max} μM	C ₂₄ nM
Doravirine 100 mg eenmaal daags	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (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

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

Biotransformatie

Gebaseerd op *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 enkelvoudige dosis doravirine 31 % hoger bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis. Bij een populatiefarmacokinetische analyse, waarin proefpersonen werden geïncubeerd 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).

Ouderen

Hoewel een beperkt aantal personen van 65 jaar en ouder is geïnccludeerd (n = 36), zijn er geen klinisch relevante verschillen bij de farmacokinetiek van doravirine vastgesteld bij proefpersonen van 65 jaar of ouder vergeleken 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.

Ras

Er zijn geen klinisch relevante verschillen vastgesteld tussen rassen in de farmacokinetiek van doravirine, 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 batterij 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 met 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 en de fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel niet verwijderen. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. 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

25 maart 2019

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