

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pifeltro 100 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg doravirin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 222 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvit oval tablett med dimensjonene 19,00 mm x 9,50 mm, preget med firmalogo og 700 på den ene siden, og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pifeltro er indisert, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, til å behandle voksne og ungdom 12 år og eldre som veier minst 35 kg infisert med humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1) uten tidligere påvist eller nåværende resistens mot klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av en lege med erfaring innen behandling av hivinfeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen er én 100 mg tablett tatt peroralt én gang daglig med eller uten mat.

Dosejustering

Dersom Pifeltro administreres samtidig med rifabutin, skal én 100 mg tablett Pifeltro tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av doravirin med andre moderate CYP3A-induktorer er ikke evaluert, men en reduksjon av doravirinkonsentrasjonen forventes. Dersom samtidig administrering med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) ikke kan unngås, skal én 100 mg tablett Pifeltro tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).

Glemt dose

Dersom en pasient glemmer en dose Pifeltro innen 12 timer fra tidspunktet det vanligvis tas, bør pasienten ta den så snart som mulig og fortsette normal dosering. Dersom en pasient glemmer en dose med mer enn 12 timer, bør pasienten ikke ta den glemte dosen, og i stedet ta neste dose til normal tid. Pasienten skal ikke ta 2 doser samtidig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av doravirin er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av doravirin er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresvikt eller hos dialysepasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av doravirin er nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det er ikke kjent om eksponeringen for doravirin vil øke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør derfor utvises når doravirin administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pifeltro hos barn under 12 år eller som veier mindre enn 35 kg er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Pifeltro må tas peroralt én gang daglig, med eller uten mat, og svelges hel (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med legemidler som er sterke induktorer av cytokrom P450 CYP3A-enzymet er kontraindisert, siden det forventes at plasmakonsentrasjonen av doravirin blir betydelig redusert, noe som kan redusere effekten av Pifeltro (se pkt. 4.4 og 4.5). Disse legemidlene inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- mitotan
- enzalutamid
- lumakaftor

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

NNRTI-substitusjoner og bruk av doravirin

Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med tidligere virologisk svikt ved andre antiretrovirale behandlinger. NNRTI-assosierte mutasjoner oppdaget ved screening var del av eksklusjonskriteriene i fase 2b/3-studiene. Det har ikke blitt fastslått et breakpoint for reduksjon i følsomhet forårsaket av ulike NNRTI-substitusjoner som er forbundet med en reduksjon av klinisk effekt (se pkt. 5.1). Det foreligger ikke tilstrekkelig klinisk evidens for å støtte bruken av doravirin hos pasienter infisert med hiv-1 med tegn på resistens mot NNRTI-klassen.

Bruk med CYP3A-induktorer

Forsiktighet bør utvises når doravirin forskrives sammen med legemidler som kan redusere eksponeringen for doravirin (se pkt. 4.3 og 4.5).

Immunt reaktiveringssyndrom

Immunt reaktiveringssyndrom er rapportert hos pasienter behandlet med antiretroviral kombinasjonsbehandling. Under den innledende fasen av antiretroviral kombinasjonsbehandling kan pasienter med immunsystem som responderer, utvikle en inflammatorisk respons mot indolente eller gjenværende opportunistiske infeksjoner (slik som *Mycobacterium avium*-infeksjon, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni [PCP] eller tuberkulose), som kan nødvendiggjøre ytterligere evaluering og behandling.

Autoimmune sykdommer (som Graves' sykdom, autoimmun hepatitt, poliomyositt og Guillain-Barrés syndrom) har også vært rapportert i forbindelse med immunreaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Laktose

Tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på doravirin

Doravirin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A, og legemidler som induserer eller hemmer CYP3A forventes å påvirke clearance av doravirin (se pkt. 5.2). Doravirin skal ikke administreres samtidig med legemidler som er sterke induktorer av CYP3A-enzymet, siden det forventes at plasmakonsentrasjonen av doravirin blir betydelig redusert, noe som kan redusere effekten av doravirin (se pkt. 4.3 og 5.2).

Samtidig administrering med den moderate CYP3A-induktoren rifabutin reduserte konsentrasjonen av doravirin (se tabell 1). Når doravirin administreres samtidig med rifabutin, skal dosen med doravirin økes til 100 mg to ganger daglig (dosene bør tas med omtrent 12 timers mellomrom) (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av doravirin med andre moderate CYP3A-induktorer er ikke evaluert, men det forventes nedsatt konsentrasjon av doravirin. Dersom samtidig administrering med andre moderate CYP3A-induktorer (f.eks. dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazin, nafcillin, modafinil, telotristatetyl) ikke kan unngås, bør dosen med doravirin økes til 100 mg to ganger daglig (dosene bør tas med omtrent 12 timers mellomrom) (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av doravirin og legemidler som er hemmere av CYP3A kan føre til økt plasmakonsentrasjon av doravirin. Ingen dosejustering er imidlertid nødvendig når doravirin administreres samtidig med CYP3A-hemmere.

Effekt av doravirin på andre legemidler

Ved dosering på 100 mg doravirin én gang daglig, er det ikke sannsynlig at doravirin har en klinisk relevant effekt på plasmakonsentrasjonen av legemidler som er avhengig av transportproteiner for absorpsjon og/eller eliminasjon, eller som metaboliseres av CYP-enzymet.

Samtidig administrering av doravirin og det sensitive CYP3A-substratet midazolam resulterte imidlertid i 18 % reduksjon i eksponering for midazolam, noe som antyder at doravirin kan være en svak CYP3A-induktor. Forsiktighet må derfor utvises når doravirin gis samtidig med legemidler som er sensitive CYP3A-substrater som også har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. takrolimus og sirolimus).

Interaksjonstabell

Tabell 1 viser etablerte og andre potensielle legemiddelinteraksjoner med doravirin, men er ikke fullstendig (økning er angitt som ↑, reduksjon som ↓ og ingen endring som ↔).

Tabell 1: Interaksjoner mellom doravirin og andre legemidler

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Syrereduserende midler		
antacidum (aluminium- og magnesiumhydroksid mikstur) (20 ml SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Ingen dosejustering nødvendig.
pantoprazol (40 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Ingen dosejustering nødvendig.
omeprazol	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
Angiotensinkonverterende enzymhemmere		
lisinopril	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ lisinopril	Ingen dosejustering nødvendig.
Antiandrogener		
enzalutamid	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert
Antibiotika		
nafcillin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).
Antiepileptika		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenytoin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Antidiabetika		
metformin (1 000 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Ingen dosejustering nødvendig.
kanagliflozin liraglutid sitagliptin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ kanagliflozin ↔ liraglutid ↔ sitagliptin	Ingen dosejustering nødvendig.
Antidiarroika		
telotristatetyl	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).
Giktmidler og urinsyreutskillende midler		
lesinurad	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom)..
Antimykobakterielle midler		
Enkeltdose rifampicin (600 mg SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Samtidig administrering er kontraindisert
Flere doser rifampicin (600 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induksjon av CYP3A)	
rifapentin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert
rifabutin (300 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↓ doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induksjon av CYP3A)	Dersom doravirin administreres samtidig med rifabutin, skal doravirindosen økes til 100 mg to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom)
Antineoplastiske midler		
mitotan	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Antipsykotika		
tioridazin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).
Azol-antimykotika		
ketokonazol (400 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A4)	Ingen dosejustering nødvendig.
Kalsiumkanalblokkere		
diltiazem verapamil	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hemming)	Ingen dosejustering nødvendig.
Behandling av cystisk fibrose		
lumakaftor	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert
Endotelinreseptorantagonister		
bosentan	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med cirka 12 timers mellomrom)..
Hepatitt C-antiviralia		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirin 100 mg QD)	↑ doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Hemming av 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)	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirin 100 mg SD)	↑ doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36) ↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02) ↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)	Ingen dosejustering nødvendig.
sofosbuvir/velpatasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
sofosbuvir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
daklatasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig.
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir og dasabuvir+/- ritonavir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A pga. ritonavir)	Ingen dosejustering nødvendig.
dasabuvir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig
glekaprevir, pibrentasvir	Ingen interaksjonsstudier er utført Forventet: ↑ doravirin (hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig
ribavirin	Ingen interaksjonsstudier er utført Forventet: ↔ doravirin	Ingen dosejustering nødvendig
Naturlegemidler		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering er kontraindisert

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Antiretrovirale hivmidler		
Fusjons- og inngangshemmere		
enfuvirtid	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ enfuvirtid	Ingen dosejustering nødvendig.
maraviroc	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ maraviroc	Ingen dosejustering nødvendig.
Proteasehemmere (PI-er)		
ritonavir [†] -boostrede PI-er (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A) ↔ boostrede PI-er	Ingen dosejustering nødvendig.
kobicistat-boostrede PI-er (darunavir, atazanavir)	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A) ↔ boostrede PI-er	Ingen dosejustering nødvendig.
Integrasehemmere		
dolutegravir (50 mg QD, doravirin 200 mg QD)	↔ doravirin 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) (Hemming av BCRP)	Ingen dosejustering nødvendig.
raltegravir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ raltegravir	Ingen dosejustering nødvendig.
ritonavir [†] -boostret elvitegravir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hemming) ↔ elvitegravir	Ingen dosejustering nødvendig.

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
kobicistat-boostret elvitegravir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (CYP3A-hemming) ↔ elvitegravir	Ingen dosejustering nødvendig.
Nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTI)		
tenofovirdisoproksil (245 mg QD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Ingen dosejustering nødvendig.
lamivudin + tenofovirdisoproksil (300 mg lamivudin SD + 245 mg tenofovirdisoproksil SD, doravirin 100 mg SD)	↔ doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Ingen dosejustering nødvendig.
abakavir	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ abakavir	Ingen dosejustering nødvendig.
emtricitabin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ emtricitabin	Ingen dosejustering nødvendig.
tenofoviralafenamid	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↔ tenofoviralafenamid	Ingen dosejustering nødvendig.
Immunsuppressiva		
takrolimus sirolimus	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ doravirin ↓ takrolimus, sirolimus (induksjon av CYP3A)	Overvåk blodkonsentrasjonene av takrolimus og sirolimus ettersom det kan være behov for dosejustering av disse.
Kinasehemmere		
dabrafenib	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom)..

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddelnivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Opioidanalgetika		
metadon 20-200 mg QD individuell dose doravirin 100 mg QD	↓ doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Ingen dosejustering nødvendig.
buprenorfin nalokson	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ buprenorfin ↔ nalokson	Ingen dosejustering nødvendig.
Orale antikonseptiva		
0,03 mg etinyløstradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirin 100 mg QD	↔ etinyløstradiol 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)	Ingen dosejustering nødvendig.
norgestimat/etinyløstradiol	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ norgestimat/etinyløstradiol	Ingen dosejustering nødvendig.
Farmakokinetiske forsterkere		
ritonavir (100 mg BID, doravirin 50 mg SD)	↑ doravirin AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
kobicistat	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↑ doravirin (Hemming av CYP3A)	Ingen dosejustering nødvendig.
Psykostimulantia		
modafinil	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↓ doravirin (Induksjon av CYP3A)	Samtidig administrering bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør én tablett doravirin tas to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom).

Legemiddel etter terapiområde	Effekt på legemiddeknivåer geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI)*	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med doravirin
Sedativa/hypnotika		
midazolam (2 mg SD, doravirin 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Ingen dosejustering nødvendig.
Statiner		
atorvastatin (20 mg SD, doravirin 100 mg QD)	↔ atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Ingen dosejustering nødvendig.
rosuvastatin simvastatin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Forventet: ↔ rosuvastatin ↔ simvastatin	Ingen dosejustering nødvendig.
↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring KI = konfidensintervall, SD = enkeltdose, QD = én gang daglig, BID = to ganger daglig *AUC _{0-∞} for enkeltdose, AUC ₀₋₂₄ for én gang daglig. †Interaksjonen ble kun evaluert for ritonavir.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av doravirin hos gravide kvinner.

Antiretroviralt graviditetsregister

For å overvåke utfall for mor og foster hos pasienter eksponert for antiretrovirale legemidler under graviditeten, er det etablert et antiretroviralt graviditetsregister. Leger oppfordres til å registrere pasienter i dette registeret.

Dyrestudier med doravirin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av doravirin under graviditet.

Amming

Det er ukjent om doravirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av doravirin i melk (se pkt. 5.3).

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Ingen humane data vedrørende effekten av doravirin på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av doravirin på fertilitet ved eksponeringsnivåer høyere enn eksponeringen hos mennesker ved anbefalt klinisk dose (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pifeltro har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at fatigue, svimmelhet og somnolens er rapportert under behandling med doravirin (se pkt. 4.8). Dette bør vurderes ved bedømming av en pasients evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I fase 3 kliniske studier med doravirin pluss 2 NRTIer var de vanligst rapporterte bivirkningene kvalme (4 %) og hodepine (3 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene med doravirin pluss 2 NRTIer fra fase 3 kliniske studier (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT og DRIVE AHEAD) er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens. Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$).

Tabell 2: Tabell med bivirkninger forbundet med doravirin brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne	pustuløst utslett
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	hypofosfatemi
Sjeldne	hypomagnesemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	unormale drømmer, insomni ¹
Mindre vanlige	mareritt, depresjon ² , angst ³ , irritabilitet, forvirringstilstand, selvmordstanker
Sjeldne	aggresjon, hallusinasjoner, tilpasningsforstyrrelser, humørforandring, somnambulisme
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	hodepine, svimmelhet, somnolens
Mindre vanlige	oppmerksomhetsforstyrrelse, hukommelsessvikt, parestesi, hypertoni, dårlig søvnkvalitet
Karsykdommer	
Mindre vanlige	hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Sjeldne	dyspné, hypertrofiske tonsiller
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	kvalme, diaré, flatulens, abdominalsmerter ⁴ , oppkast
Mindre vanlige	obstipasjon, abdominalt ubehag ⁵ , abdominal distensjon, dyspepsi, myk avføring ⁶ , gastrointestinal motilitetsforstyrrelse ⁷
Sjeldne	rektale tenesmer
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	utslett ⁸
Mindre vanlige	pruritus
Sjeldne	allergisk dermatitt, rosacea
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	myalgi, artralgi
Sjeldne	muskel- og skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Sjeldne	akutt nyreskade, nyresykdom, urinstein,

Frekvens	Bivirkninger
	nefrolitiasis
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	fatigue
Mindre vanlige	asteni, malaise
Sjeldne	brystsmerter, frysninger, smerter, tørste
Undersøkelser:	
Vanlige	økt alaninaminotransferase ⁹
Mindre vanlige	økt lipase, økt aspartataminotransferase, økt amylase, nedsatt hemoglobin
Sjeldne	økt kreatinfosfokinase i blodet
¹ insomni inkluderer: insomni, innsovningsvansker, og søvnforstyrrelse ² depresjon inkluderer: depresjon, nedstemthet, alvorlig depresjon og persistent depresjonstilstand ³ angst inkluderer: angst og generell angstlidelse ⁴ abdominalmerter inkluderer: abdominalmerter og øvre abdominalmerter ⁵ abdominalt ubehag inkluderer: abdominalt ubehag og epigastrisk ubehag ⁶ myk avføring inkluderer: myk avføring og unormal avføring ⁷ gastrointestinal motilitetsforstyrrelse inkluderer: gastrointestinal motilitetsforstyrrelse og hyppige avføringer ⁸ utslett inkluderer: utslett, makulært utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett og urtikaria ⁹ økt alaninaminotransferase inkluderer: økt alaninaminotransferase og hepatocellulær skade	

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hivinfiserte pasienter med alvorlig immunsvekkelse ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves' sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til doravirin som en komponent av doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproksil ble vurdert hos 45 hiv-1-infiserte virologisk undertrykte eller behandlingsnaive pediatriske pasienter fra 12 til under 18 år gjennom uke 48 i en åpen studie (IMPACT 2014 (Protokoll 027)). Sikkerhetsprofilen hos pediatriske personer var lik den hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen informasjon vedrørende potensielle akutte symptomer og tegn på overdosering med doravirin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ATC-kode: J05AG06

Virkningsmekanisme

Doravirin (DOR) er en pyridinon ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer av hiv-1, og hemmer hiv-1-replikering ved ikke-kompetitiv hemming av hiv-1 revers transkriptase (RT). Doravirin hemmer ikke de humane cellulære DNA-polymerasene α , β , og mitokondriell DNA-polymerase γ .

Antiviral aktivitet i cellekultur

Doravirin utviste en EC_{50} -verdi på $12,0 \pm 4,4$ nM mot villtype laboratoriestammer av hiv-1 ved testing i nærvær av 100 % normalt humant serum ved bruk av MT4-GFP-reporterceller. Doravirin utviste antiviral aktivitet mot et bredt utvalg med primære hiv-1-isolater (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) med EC_{50} -verdier som varierte fra 1,2 nM til 10,0 nM.

Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre antivirale hivlegemidler

Den antivirale aktiviteten til doravirin var ikke antagonistisk i kombinasjon med NNRTIene delavirdin, efavirenz (EFV), etravirin, nevirapin eller rilpivirin, nukleosid revers transkriptasehemmerene (NRTIene) abakavir (ABC), didanosin, emtricitabin (FTC), lamivudin (3TC), stavudin, tenofoviridisoproksil (TDF) eller zidovudin, PIene darunavir (DRV) eller indinavir, fusjonshemmeren enfuvirtid, CCR5-koreseptorantagonisten maraviroc eller integrasehemmeren raltegravir.

Resistens

I cellekultur

Doravirinresistente stammer ble selektert i cellekultur med utgangspunkt i villtype hiv-1 av ulike opphav og undertyper, samt NNRTI-resistent hiv-1. Observerte aminosyresubstitusjoner som oppsto i RT, inkluderte: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L og Y318F. Substitusjonene V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L og Y318F medførte 3,4 ganger til 70 ganger reduksjon i følsomhet for doravirin. Y318F i kombinasjon med V106A, V106M, V108I og F227C medførte større reduksjoner i følsomhet for doravirin enn Y318F alene, som medførte en 10 ganger reduksjon i følsomhet for doravirin. Vanlige NNRTI-resistente mutasjoner (K103N, Y181C) ble ikke selektert i *in vitro*-studien. V106A (som ga en omtrent 19-dobling) dukket opp som en innledende substitusjon i undertype B-virus, og V106A eller M i undertype A- og C-virus. Videre oppsto F227(L/C/V) eller L234I i tillegg til V106-substitusjonen (dobbelmutanter som ga en over 100-dobling).

I kliniske studier

Behandlingsnaive voksne pasienter

Fase 3-studiene DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD inkluderte tidligere ubehandlede pasienter ($n = 747$) hvor følgende NNRTI-substitusjoner var en del av eksklusjonskriteriene: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

Følgende de novo-resistens ble sett i undergruppen for resistensanalyse (pasienter med hiv-1-RNA mer enn 400 kopier per ml ved virologisk svikt eller tidlig studieavbrudd, med resistensdata).

Tabell 3. Resistensutvikling opp til uke 96 i populasjonen med protokolldefinert virologisk svikt + populasjonen med tidlig seponering

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

Resistenssubstitusjoner forbundet med doravirin som oppsto i RT inkluderte én eller flere av følgende: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R og Y318Y/F.

Virologisk suppresserte voksne pasienter

DRIVE-SHIFT-studien inkluderte virologisk suppresserte pasienter (N = 670) uten tidligere behandlingssvikt (se avsnittet Klinisk erfaring). Dokumentert fravær av genotypisk resistens (før oppstart av første behandling) mot doravirin, lamivudin og tenofovir var en del av inklusjonskriteriene for pasienter som byttet fra et proteasehemmer- eller INI-basert regime. Ekskluderende NNRTI-substitusjoner var de som er listet ovenfor (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD), med unntak av substitusjonene RT K103N, G190A og Y181C (godtatt i DRIVE-SHIFT). Dokumentasjon på resistensgenotyping før behandling var ikke et krav for pasienter som byttet fra et NNRTI-basert regime.

I den kliniske studien DRIVE-SHIFT utviklet ingen pasienter genotypisk eller fenotypisk resistens mot DOR, 3TC eller TDF i løpet av de første 48 ukene (umiddelbart bytte, N = 447) eller 24 ukene (utsatt bytte, N = 209) av behandling med DOR/3TC/TDF. Én pasient utviklet RT M184M/I-mutasjon og fenotypisk resistens mot 3TC og FTC under behandling med baseline-regime. Ingen av de 24 pasientene (11 i gruppen med umiddelbart bytte, 13 i gruppen med utsatt bytte) med NNRTI-mutasjoner ved baseline (RT K103N, G190A eller Y181C) opplevde virologisk svikt frem til og med uke 48 eller på seponeringstidspunktet.

Pediatrike forsøkspersoner

I den kliniske studien IMPAACT 2014 (protokoll 027) oppfylte ingen forsøksperson som var virologisk undertrykt ved baseline kriteriene for resistensanalyse. Ett behandlingsnaivt individ som oppfylte de protokolldefinerte kriteriene for virologisk svikt (definert som 2 påfølgende plasma hiv-1 RNA-testresultater ≥ 200 kopier/ml) ved eller etter uke 24) ble evaluert for utvikling av resistens; ingen fremvekst av genotypisk eller fenotypisk resistens mot doravirin ble påvist.

Kryssresistens

Doravirin har vært vurdert i et begrenset antall pasienter med NNRTI-resistens (K103N n = 7, G190A n = 1). Suppresjon til < 40 kopier/ml ved uke 48 forekom hos alle pasientene. Det har ikke blitt fastslått et breakpoint for reduksjon i følsomhet forårsaket av ulike NNRTI-substitusjoner som er forbundet med en reduksjon av klinisk effekt.

Laboratoriestammer med hiv-1 som har de vanlige NNRTI-assosierte mutasjonene K103N, Y181C eller K103N/Y181C-substitusjonene i RT, utviser mindre enn en 3 ganger reduksjon i følsomhet for doravirin sammenlignet med villtypevirus, evaluert i nærvær av 100 % normalt humant serum. Doravirin var i stand til å undertrykke følgende NNRTI-assosierte substitusjoner i *in vitro*-studier: K103N, Y181C og G190A under klinisk relevante konsentrasjoner.

Et panel med 96 ulike kliniske isolater som inneholdt NNRTI-assosierte mutasjoner ble evaluert for følsomhet for doravirin i nærvær av 10 % føtalt bovint serum. Kliniske isolater som inneholdt Y188L-substitusjonen eller V106-substitusjoner i kombinasjon med A98G, H221Y, P225H, F227C eller Y318F, utviste en redusert følsomhet for doravirin på mer enn 100 ganger. Andre etablerte NNRTI-substitusjoner førte til en 5-10-dobling (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Den kliniske relevansen av en 5-10 ganger reduksjon i følsomhet er ikke kjent.

Behandlingsrelaterte doravirinresistensassosierte substitusjoner kan medføre kryssresistens mot efavirenz, rilpivirin, nevirapin og etravirin. Av de 8 pasientene som utviklet et høyt nivå av doravirinresistens i de pivotale studiene, hadde 6 fenotypisk resistens mot EFV og nevirapin, 3 mot rilpivirin og 3 hadde delvis resistens mot etravirin basert på Monogram Phenosense-testen.

Klinisk erfaring

Behandlingsnaive voksne pasienter

Effekten av doravirin er basert på analyser av 96-ukers data fra to randomiserte, multisenter, dobbeltblindede, aktivt kontrollerte fase 3-studier (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) hos hiv-1-infiserte pasienter (n = 1494) som var behandlingsnaive overfor antiretrovirale midler. Se avsnittet Resistens for NNRTI-substitusjoner som var del av eksklusjonskriteriene.

I DRIVE-FORWARD ble 766 pasienter randomisert og fikk minst 1 dose med enten doravirin 100 mg eller darunavir + ritonavir 800+100 mg én gang daglig, hver i kombinasjon med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (FTC/TDF) eller abakavir/lamivudin (ABC/3TC), valgt av utprøver. Ved baseline var medianalderen til pasientene 33 år (variasjon 18 til 69 år), 86 % hadde CD4⁺ T-celleverdi mer enn 200 celler per mm³, 84 % var menn, 27 % var ikke-hvite, 4 % hadde koinfeksjon med hepatitt B- og/eller C-virus, 10 % hadde hatt aids, 20 % hadde hiv-1-RNA mer enn 100 000 kopier per ml, 13 % fikk ABC/3TC og 87 % fikk FTC/TDF. Disse karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene.

I DRIVE-AHEAD ble 728 pasienter randomisert og fikk minst 1 dose med enten doravirin/lamivudin/tenofoviridisoprosil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (EFV/FTC/TDF) én gang daglig. Ved baseline var medianalderen til pasientene 31 år (variasjon 18-70 år), 85 % var menn, 52 % var ikke-hvite, 3 % hadde koinfeksjon med hepatitt B eller C, 14 % hadde hatt aids, 21 % hadde hiv-1-RNA > 100 000 kopier per ml og 12 % hadde CD4⁺ T-celleverdi < 200 celler per mm³. Disse karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene.

Utfall ved uke 48 og 96 for DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD er vist i tabell 4. De doravirinbaserte regimene utviste konsistent effekt på tvers av demografiske og prognostiske faktorer ved baseline.

Tabell 4: Effektrespons (< 40 kopier/ml, Snapshot-tilnærming) i de pivotale studiene

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV +r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Uke 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Differanse (95 % KI)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Uke 96*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Differanse (95 % KI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Utfall ved uke 48 (< 40 kopier/ml) etter baseline-faktorer				
Hiv-1 RNA kopier/ml				
≤ 100 000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100 000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD4-celleantall, celler/mikrol				
≤ 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-bakgrunnsbehandling				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Virusundergruppe				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
ikke-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Gjennomsnittlig endring av CD4 fra baseline				
uke 48	193	186	198	188
uke 96	224	207	238	223

*For uke 96 ble enkelte pasienter med manglende hiv-1 RNA ekskludert fra analysen.

P007 var en fase 2b-studie hos hiv-1-infiserte voksne pasienter (n = 340) som var behandlingsnaive overfor antiretrovirale midler. I del I ble pasientene randomisert til å få enten 4 doser doravirin eller EFV, hver i kombinasjon med FTC/TDF. Etter uke 24 ble alle pasientene som var randomisert til å få doravirin, byttet til (eller opprettholdt på) doravirin 100 mg. Ytterligere pasienter ble randomisert i del II til å få enten doravirin 100 mg eller EFV, hver i kombinasjon med FTC/TDF. I begge deler av studien ble doravirin og EFV administrert blindet, mens FTC/TDF ble administrert åpent.

Tabell 5: Effekterespons ved uke 24 (Snapshot-tilnærming)

	Doravirin 25 mg (N = 40) n (%)	Doravirin 50 mg (N = 43) n (%)	Doravirin 100 mg (N = 42) n (%)	Doravirin 200 mg (N = 41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N = 42) n (%)
Hiv-1 RNA < 40 kopier/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Behandlingsforskjeller[†] (95 % KI)^{††}	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Gjennomsnittlig CD4-endring fra baseline (celler/mm³)^{**}	154	113	134	141	121

[†]En positiv verdi favoriserer doravirin over efavirenz.
^{††}95 % KI ble kalkulert ved å bruke Miettinen og Nurminens metode med vektorer som er proporsjonale med størrelsen til hvert stratum (screening for HBV-1 RNA > 100 000 kopier/ml eller ≤ 100 000 kopier/ml).
^{**}Tilnærming for behandling av manglende data: Observed Failure (OF)-tilnærming. Baseline CD4-celleantall ble videreført hos pasienter som seponerte tildelt behandling på grunn av manglende effekt.
Merk: Både doravirin and efavirenz ble administrert med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (FTC/TDF).

Virologisk suppresserte voksne pasienter

Effekten av å bytte fra et baseline-regime bestående av to nukleoside revers transkriptasehemmere i kombinasjon med en ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer eller kobicistat-boostret elvitegravir eller en NNRTI til DOR/3TC/TDF, ble evaluert i en randomisert åpen studie (DRIVE-SHIFT) hos virologisk suppresserte hiv-1-infiserte voksne. Pasientene måtte ha hatt virologisk suppressjon (hiv-1 RNA < 40 kopier/ml) på baseline-regimet i minst 6 måneder før studieinkludering, uten tidligere virologisk svikt, samt dokumentert fravær av RT-substitusjoner som medfører resistens mot doravirin, lamivudin og tenofovir (se avsnittet Resistens). Pasientene ble randomisert til å enten bytte til DOR/3TC/TDF ved baseline [N = 447, gruppe med umiddelbart bytte (immediate switch group, ISG)] eller å bli på baseline-regimet til uke 24 og deretter bytte til DOR/3TC/TDF [N = 223, gruppe med utsatt bytte (delayed switch group, DSG)]. Ved baseline var medianalderen til pasientene 43 år, 16 % var kvinner og 24 % var ikke-hvite.

I DRIVE-SHIFT-studien ble et umiddelbart bytte til DOR/3TC/TDF vist å være ikke underlegent ved uke 48 sammenlignet med å fortsette på baseline-regimet til uke 24, vurdert ved andel pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml. Behandlingsresultater er vist i tabell 6. Samsvarende resultater ble sett for sammenligningen ved studieuke 24 i hver behandlingsgruppe.

Tabell 6: Effekterespons (Snapshot-tilnærming) i DRIVE-SHIFT-studien.

Utfall	DOR/3TC/TDF én gang daglig ISG uke 48 N = 447	Baseline-regime DSG uke 24 N = 223
Hiv-1 RNA < 40 kopier/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, differanse (95 % KI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml etter baseline-regime		
Ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Kobicistat-boostret elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml etter baseline CD4 ⁺ T-celleantall (celler/mm ³)		
< 200 celler/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 celler/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopier/ml [†]	3 %	4 %

Ingen virologiske data innen tidsvinduet	8 %	3 %
Avbrøt studien grunnet bivirkning eller død [‡]	3 %	0
Avbrøt studien av andre årsaker [§]	4 %	3 %
I studien, men manglende data i vinduet	0	0
*95 % KI for behandlingsdifferansen ble beregnet med stratum-justert Mantel-Haenszel-metode. [†]Inkluderer pasienter som seponerte studiebehandling eller avbrøt studien før uke 48 for ISG eller før uke 24 for DSG på grunn av mangel på eller tap av effekt, og pasienter med hiv-1 RNA $\geq$ 40 kopier/ml i uke 48-vinduet for ISG og i uke 24-vinduet for DSG. [‡]Inkluderer pasienter som seponerte på grunn av bivirkning eller død hvis dette førte til ingen virologiske data på behandlingen i det spesifiserte vinduet. [§]Andre årsaker inkluderer: kunne ikke følges opp, manglende etterlevelse med studiebehandling, bestemt av legen, protokollavvik, avbrutt av pasienten. Baseline-regime = ritonavir- eller kobicistat-boostret proteasehemmer (spesifikt atazanavir, darunavir eller lopinavir) eller kobicistat-boostret elvitegravir eller NNRTI (spesifikt efavirenz, nevirapin eller rilpivirin), hver administrert med to NRTI.		

Seponering på grunn av bivirkninger

I en samlet analyse som kombinerte data fra to behandlingsnaive studier (P007 og DRIVE-AHEAD), ble det sett en statistisk signifikant lavere andel pasienter som seponerte på grunn av bivirkninger ved uke 48 for de kombinerte doravirin (100 mg)-behandlingsgruppene (2,8 %) sammenlignet med de kombinerte EFV-behandlingsgruppene (6,1 %) (behandlingsforskjell -3,4 %, p-verdi 0,012).

Pediatrik populasjon

Effekten av doravirin ble evaluert i kombinasjon med lamivudin og tenofoviridisoproksil (DOR/3TC/TDF) i en åpen, enkeltarmsstudie med hiv-1-infiserte pediatriske pasienter 12 til under 18 år (IMPAACT 2014 (protokoll) 027)).

Ved baseline var medianalderen til forsøkspersonene 15 år (område: 12 til 17), 58 % var kvinner, 78 % var asiatiske og 22 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse, og median CD4+ T-celletall var 713 celler per mm³ (område: 84 til 1397). Etter bytte til DOR/3TC/TDF forble 95 % (41/43) av virologisk undertrykte forsøkspersoner undertrykte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) ved uke 24 og 93 % (40/43) forble undertrykte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) ved uke 48.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med doravirin i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av humant immunsviktvirus-1 (hiv-1)-infeksjon. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til doravirin ble undersøkt hos friske frivillige og hiv-1-infiserte pasienter. Farmakokinetikken til doravirin er lik hos friske frivillige og hiv-1-infiserte pasienter. Steady state ble for det meste nådd ved dag 2 ved dosering én gang daglig, med akkumuleringsforhold på 1,2 til 1,5 for AUC_{0-24} , C_{max} og C_{24} . Farmakokinetikken til doravirin ved steady state etter administrering av 100 mg én gang daglig til hiv-1-infiserte pasienter, basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er oppført nedenfor.

Parameter GM (% CV)	AUC_{0-24} mikrog•t/ml	C_{max} mikrog/ml	C_{24} mikrog/ml
Doravirin 100 mg én gang daglig	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
GM: geometrisk gjennomsnitt, % CV: geometrisk variasjonskoeffisient			

Etter peroral dosering oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner 2 timer etter dosering. Doravirin har en estimert absolutt biotilgjengelighet på omtrent 64 % for tablettene på 100 mg.

Effekt av mat på oral absorpsjon

Administrering av én tablett doravirin med et fettriikt måltid til friske frivillige førte til en økning av doravirins AUC og C_{24} på henholdsvis 16 % og 36 %. C_{max} ble ikke påvirket i betydelig grad.

Distribusjon

Basert på administrering av en intravenøs mikrodose, er distribusjonsvolumet til doravirin 60,5 l. Doravirin er omtrent 76 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Basert på *in vitro*-data, metaboliseres doravirin hovedsakelig via CYP3A.

Eliminasjon

Doravirin har en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på omtrent 15 timer. Doravirin elimineres hovedsakelig via oksidativ metabolisme mediert av CYP3A4. Biliær ekskresjon av uforandret legemiddel kan bidra til eliminasjonen av doravirin, men denne eliminasjonsveien forventes ikke å være signifikant. Ekskresjon av uforandret legemiddel via urinen er liten.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal ekskresjon av doravirin er liten. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med 8 pasienter uten nedsatt nyrefunksjon, var eksponeringen for doravirin etter en enkeltdose 31 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte pasienter med $CrCl$ på mellom 17 og 317 ml/min, hadde ikke nyrefunksjon noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til doravirin. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresvikt eller hos dialysepasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Doravirin blir hovedsakelig metabolisert og eliminert av leveren. Det var ingen klinisk relevant forskjell i farmakokinetikken til doravirin i en studie som sammenlignet 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child-Pugh klasse B, hovedsakelig grunnet økt score for

encefalopati og ascites) med 8 pasienter uten nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Doravirin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Gjennomsnittlig doravirineksponering var lik hos 54 pediatriske pasienter i alderen 12 til under 18 år og som veide minst 35 kg som fikk doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproksil i IMPAACT 2014 (protokoll 027) i forhold til voksne etter administrering av doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproksil (tabell 7).

Tabell 7: Steady state farmakokinetikk for doravirin etter administrering av doravirin eller doravirin/lamivudin/tenofoviridisoproksil hos hiv-infiserte pediatriske pasienter i alderen 12 til under 18 år og som veide minst 35 kg

Parameter*	Doravirin [†]
AUC ₀₋₂₄ (mikrog•t/ml)	16,4 (24)
C _{max} (mikrog/ml)	1,03 (16)
C ₂₄ (mikrog/ml)	0,379 (42)
*Presentert som geometrisk gjennomsnitt (%CV: geometrisk variasjonskoeffisient) [†] Fra populasjons-PK-analyse (n=54) Forkortelser: AUC=areal under tidskonsentrasjonskurven; C _{max} =maksimal konsentrasjon; C ₂₄ = konsentrasjon ved 24 timer	

Eldre

Selv om et begrenset antall deltagere over 65 år var inkludert (n = 36), har det ikke blitt identifisert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til doravirin hos pasienter som er minst 65 år sammenlignet med pasienter under 65 år i en fase 1-studie eller i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Ingen dosejustering er nødvendig.

Kjønn

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til doravirin er identifisert mellom menn og kvinner.

Etnisitet

Ingen klinisk relevante etniske forskjeller i farmakokinetikken til doravirin er identifisert ut fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse av doravirin hos friske og hiv-1-infiserte pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonsstudier med oralt administrert doravirin har blitt utført i rotter og kaniner med eksponeringer omtrent 9 ganger (rotter) og 8 ganger (kaniner) eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose (RHD), uten noen effekt på embryoføtal (rotter og kaniner) eller pre-/postnatal (rotter) utvikling. Studier med drektige rotter og kaniner viste at doravirin overføres til fosteret gjennom morkaken, med føtale plasmakonsentrasjoner på opptil 40 % (kaniner) og 52 % (rotter) av maternell konsentrasjon sett på drektighetsdag 20.

Doravirin ble skilt ut i melken til lakterende rotter etter oral administrering, med konsentrasjon i melken omtrent 1,5 ganger konsentrasjonen i maternelt plasma.

Karsinogenese

Langvarige orale karsinogenitetsstudier med doravirin i mus og rotter viste ingen tegn på karsinogent potensial ved estimerte eksponeringer opptil 6 ganger (mus) og 7 ganger (rotter) human eksponering ved RHD.

Mutagenese

Doravirin var ikke gentoksisk i et *in vitro*- eller *in vivo*-testbatteri.

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertilitet, paringsevne eller tidlig embryoutvikling når doravirin ble gitt til rotter opptil 7 ganger eksponeringen hos mennesker ved RHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium (E468)
Hypromelloseacetatsuksinat
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silika, kolloidal vannfri (E551)

Filmdrasjering

Karnaubavoks (E903)
Hypromellose (E464)
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.
Brukes innen 35 dager etter anbrudd av boksen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i tett lukket originalboks for å beskytte mot fuktighet. Tørkemidlet skal ikke fjernes. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av boksen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver eske inneholder en boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med en barnesikret lukkeanordning med tørkemiddel av silikagel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter.
- 90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**Ytre kartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pifeltro 100 mg filmdrasjerte tabletter
doravirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg doravirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 bokser à 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk. Svelges hele.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pifeltro

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**Boksetikett****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pifeltro 100 mg filmdrasjerte tabletter
doravirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg doravirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Svelges hele.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1332/001

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pifeltro 100 mg filmdrasjerte tabletter doravirin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pifeltro er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pifeltro
3. Hvordan du bruker Pifeltro
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pifeltro
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pifeltro er og hva det brukes mot

Hva Pifeltro er

Pifeltro brukes til å behandle hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles antiretrovirale legemidler.

Pifeltro inneholder virkestoffet doravirin, som er en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI).

Hva Pifeltro brukes mot

Pifeltro brukes til å behandle hivinfeksjon hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 35 kg. Hiv er viruset som forårsaker aids (ervert immunsviktsyndrom). Du skal ikke bruke Pifeltro dersom legen din har fortalt deg at viruset du har, er resistent overfor doravirin.

Pifeltro må brukes i kombinasjon med andre legemidler mot hiv.

Hvordan Pifeltro virker

Når det brukes med andre legemidler, virker Pifeltro ved å hindre at hiv lager flere virus i kroppen din. Dette hjelper ved å:

- redusere mengden hiv i blodet (dette kalles virusbyrden)
- øke antallet hvite blodceller som kalles CD4⁺ T. Dette kan styrke immunforsvaret ditt. Dette kan redusere risikoen din for å dø tidlig eller for å pådra deg infeksjoner fordi immunforsvaret ditt er svekket.

2. Hva du må vite før du bruker Pifeltro

Bruk ikke Pifeltro

- dersom du er allergisk overfor doravirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du bruker følgende legemidler:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler mot epilepsi)
 - rifampicin, rifapentin (legemidler mot tuberkulose)

- johannesurt (*Hypericum perforatum*, et naturlegemiddel som brukes mot depresjon og angst), eller produkter som inneholder dette
- mitotan (et kreftlegemiddel)
- enzalutamid (et legemiddel mot prostatakreft)
- lumakaftor (et legemiddel mot cystisk fibrose)

Bruk ikke Pifeltro dersom det ovenfor gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Pifeltro. Se også avsnittet «Andre legemidler og Pifeltro»

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Pifeltro.

Immun reaktiveringssyndrom

Dette kan oppstå når du begynner å ta ethvert hivlegemiddel, inkludert dette legemidlet.

Immunforsvaret ditt blir sterkere og begynner å bekjempe infeksjoner som har vært skjult i kroppen din lenge. Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen nye symptomer etter at du har begynt å ta hivlegemidlet ditt.

Autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) kan også forekomme etter at du har startet med legemidler for din hivinfeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller som veier mindre enn 35 kg. Bruk av Pifeltro hos barn under 12 år eller som veier mindre enn 35 kg er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Pifeltro

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi andre legemidler kan påvirke hvordan Pifeltro virker og Pifeltro kan også påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker.

Det er enkelte legemidler som du ikke må ta sammen med Pifeltro. Se listen i avsnittet «Bruk ikke Pifeltro».

Snakk med lege før du tar følgende legemidler sammen med Pifeltro, siden legen kan måtte endre legemiddeldosen du tar:

- bosentan (et legemiddel mot lungesykdom)
- dabrafenib (et legemiddel mot hudkreft)
- lesinurad (et legemiddel mot gikt)
- modafinil (et legemiddel for å behandle overdreven søvnighet)
- nafcillin (et legemiddel mot noen bakterieinfeksjoner)
- rifabutin (et legemiddel mot noen bakterieinfeksjoner, som tuberkulose)
- telotristatetyl (et legemiddel mot diaré hos personer med karsinoid syndrom)
- tioridazin (et legemiddel for behandling av psykiatiske lidelser som schizofreni)

Dersom legen din bestemmer at du bør ta disse legemidlene sammen med Pifeltro, skal én tablett doravirin tas to ganger daglig (med cirka 12 timers mellomrom).

Det kan hende at legen undersøker blodverdiene dine og overvåker for bivirkninger mens du tar følgende legemidler sammen med Pifeltro:

- sirolimus (et legemiddel som brukes for å kontrollere kroppens immunrespons etter en transplantasjon)

- takrolimus (et legemiddel som brukes for å kontrollere kroppens immunrespons etter en transplantasjon)

Graviditet og amming

Snakk med lege om risiko og nytte av å ta Pifeltro dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det anbefales å unngå å bruke dette legemidlet under graviditet. Dette er fordi det ikke har blitt undersøkt ved graviditet, og det er ikke kjent om det kan skade barnet mens du er gravid.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Utvis forsiktighet ved kjøring, sykling eller bruk av maskiner dersom du føler deg svimmel, slapp eller søvnig etter å ha tatt dette legemidlet.

Pifeltro tabletter inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor laktose, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Pifeltro

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Dette legemidlet må brukes i kombinasjon med andre legemidler mot hiv.

Hvor mye du skal ta

Anbefalt dose er 1 tablett én gang daglig. Hvis du tar visse typer legemidler, kan det hende at legen må endre mengden doravirin du tar. Se avsnittet «Andre legemidler og Pifeltro» for en liste over legemidler.

Hvordan legemidlet tas

- Svelg tablettene hel (ikke knus eller tygg den).
- Dette legemidlet kan tas med mat eller mellom måltider.

Dersom du tar for mye av Pifeltro

Ikke ta mer enn anbefalt dose. Dersom du tar mer ved et uhell, kontakt lege.

Dersom du har glemt å ta Pifeltro

- Det er viktig at du ikke glemmer eller hopper over noen doser med dette legemidlet.
- Dersom du glemmer å ta en dose, ta den så snart du kommer på det. Hvis neste dose skal tas innen 12 timer, skal du ikke ta den glemte dosen, men ta neste dose til vanlig tid. Fortsett deretter behandlingen som tidligere.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.
- Hvis du er usikker på hva du skal gjøre, kontakt lege eller apotek.

Dersom du avbryter behandling med Pifeltro

Ikke gå tom for dette legemidlet. Hent ut på resepten din eller snakk med lege før du er tom.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Ikke avbryt behandlingen uten å ha snakket med lege først.

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer:

- unormale drømmer, vansker med å sovne (insomni)
- hodepine, svimmelhet, søvnighet
- kvalme, diaré, magesmerter, oppkast, luft i magen (promping)
- utslett
- trøtthet

Blodprøver kan også vise:

- økt nivå av leverenzymmer (ALAT)

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer:

- mareritt, depresjon, angst, irritabilitet, forvirring, selvmordstanker
- konsentrasjonsvansker, hukommelsesproblemer, prikking i hender og føtter, stive muskler, dårlig søvnkvalitet
- høyt blodtrykk
- forstoppelse, ubehag i magen, hoven eller oppblåst mage, fordøyelsesbesvær, myk avføring, magekramper
- kløe
- muskelsmerter, leddsmerter
- svakhetsfølelse, generell følelse av uvelhet

Blodprøver kan også vise:

- nedsatt fosfatnivå
- økt nivå av leverenzymmer (ASAT)
- økt lipasenivå
- økt amylasenivå
- nedsatt hemoglobinnivå

Sjeldne: kan påvirke opptil 1 av 1 000 personer:

- aggresjon, hallusinasjoner, tilpasningsvansker, humørforandringer, søvnkjengeri
- pustevansker, forstørrede mandler
- følelse av ufullstendig avføring
- betennelse i huden grunnet allergi, rødhet på kinn, nese, hake eller panne, kuler eller kviser i ansiktet
- nyreskade, nyreproblemer, nyresteiner
- brystmerter, kuldefølelse, smerter, tørste

Blodprøver kan også vise:

- nedsatt magnesiumnivå
- økt nivå av kreatinfosfokinase

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pifeltro

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen etter EXP. Dette legemidlet skal brukes innen 35 dager etter at boksen åpnes for første gang.
- Boksen inneholder et tørkemiddel som beskytter tablettene mot fuktighet. Behold tørkemidlet i boksen og ikke kast det før du har tatt alle tablettene.
- Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pifeltro

- Virkestoff er doravirin 100 mg.
- Andre innholdsstoffer er krysskarmellosenatrium E468, hypromelloseacetatsuksinat, laktosemonohydrat, magnesiumstearat E470b, mikrokrySTALLinsk cellulose E460 og kolloidal vannfri silika E551. Tablettene er filmdrasjerte med et drasjeringsmateriale som inneholder følgende innholdsstoffer: karnaubavoks E903, hypromellose E464, laktosemonohydrat, titandioksid E171 og triacetin E1518.

Hvordan Pifeltro ser ut og innholdet i pakningen

Pifeltro er tilgjengelig som en hvit, oval filmdrasjert tablett, og er preget med firmalogo og 700 på den ene siden, og glatt på den andre siden.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter.
- 90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.