

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Delstrigo® 100 mg/300 mg/245 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Doravirin, 300 mg Lamivudin und 300 mg Tenofovir-disoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovir-disoproxil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 8,6 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe, ovale Tabletten, mit den Maßen 21,59 mm × 11,30 mm, auf der einen Seite mit dem Firmenlogo und „776“ geprägt, auf der anderen Seite neutral.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Delstrigo beträgt eine 100/300/245 mg-Tablette oral einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Dosisanpassungen

Falls Delstrigo gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, sollte die Dosis von Doravirin auf 100 mg zweimal täglich erhöht werden. Dies wird erreicht, indem man zusätzlich eine 100-mg-Tablette Doravirin (als Einzelsubstanz) mit etwa 12 Stunden Abstand zur Einnahme von Delstrigo einnimmt (siehe Abschnitt 4.5).

Die gemeinsame Anwendung von Doravirin mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von Doravirin sind zu erwarten. Ist eine gemeinsame Anwendung

mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z.B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristat) unumgänglich, sollte täglich eine 100-mg-Tablette Doravirin etwa 12 Stunden nach der vorangegangenen Dosis von Delstrigo eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ausgelassene Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt nur begrenzte Daten zur Anwendung von Doravirin, Lamivudin und Tenofovir-disoproxil bei Patienten ab 65 Jahren. Es gibt keine Hinweise, dass ältere Patienten eine andere Dosis benötigen als jüngere erwachsene Patienten (siehe Abschnitt 5.2). In dieser Altersgruppe ist aufgrund von altersbedingten Veränderungen, wie einer Abnahme der Nierenfunktion, besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min ist keine Dosisanpassung von Delstrigo erforderlich.

Bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min sollte die Behandlung mit Delstrigo nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Delstrigo sollte abgesetzt werden, wenn die geschätzte Kreatinin-Clearance unter 50 ml pro Minute sinkt (siehe Abschnitt 4.4). Für Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung muss das Dosisintervall von Lamivudin und Tenofovir-disoproxil angepasst werden, was mit der Kombinationstablette nicht möglich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Delstrigo bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, bei denen es sich um starke Induktoren von Cytochrom-P450(CYP)-3A-Enzymen handelt, ist kontraindiziert, da signifikante Verringerungen der Doravirin-Plasmakonzentrationen zu erwarten sind, welche die Wirksamkeit von Delstrigo vermindern könnten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Zu diesen starken Induktoren gehören u. a. die folgenden Arzneimittel:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression mittels einer antiretroviralen Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung von HIV-1 erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden.

NNRTI Substitutionen und die Anwendung von Doravirin

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

Schwere akute Exazerbation einer Hepatitis B bei mit HIV-1 und HBV ko-infizierten Patienten

Alle Patienten mit HIV-1 sollten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion getestet werden, bevor eine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird.

Schwere akute Exazerbationen einer Hepatitis B (z. B. Leberdekomensation und Leberversagen) sind bei mit HIV-1 und HBV ko-infizierten Patienten beschrieben worden, die Lamivudin oder Tenofovir-disoproxil – zwei der Wirkstoffe von Delstrigo – abgesetzt haben. Mit HIV-1 und HBV ko-infizierte Patienten sind nach Beendigung der Behandlung mit Delstrigo mindestens über mehrere Monate engmaschig mittels klinischer und labortechnischer Folgeuntersu-

chungen zu überwachen. Sofern erforderlich, kann die Einleitung einer Hepatitis-B-Therapie angezeigt sein, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose, da eine nach der Behandlung auftretende Hepatitis-Exazerbation zu einer hepatischen Dekompensation und zu Leberversagen führen kann.

Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung

Nierenfunktionsstörungen, u. a. Fälle akuten Nierenversagens und Fanconi-Syndrom (Schädigung der Nierentubuli mit schwerer Hypophosphatämie), sind unter der Anwendung von Tenofoviridisoproxil, eines Wirkstoffes von Delstrigo, berichtet worden.

Die Gabe von Delstrigo sollte vermieden werden, wenn gleichzeitig oder kurz zuvor nephrotoxische Arzneimittel (z. B. hochdosierte oder mehrere nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.5). Nach Behandlungsbeginn mit hochdosierten oder mehreren NSAR sind bei HIV-infizierten Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, die zuvor unter Tenofoviridisoproxil stabil erschienen, Fälle von akutem Nierenversagen beschrieben worden. Einige Patienten bedurften einer Hospitalisierung und Nierenersatztherapie. Bei Bedarf sollten bei Patienten mit dem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung Alternativen zu NSAR erwogen werden.

Persistierende oder sich verschlimmernde Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Frakturen und/oder Muskelschmerzen oder -schwäche können Manifestationen einer proximalen renalen Tubulopathie sein und sollten bei Risikopatienten Anlass zur Untersuchung der Nierenfunktion geben.

Es wird empfohlen, die geschätzte Kreatinin-Clearance vor Einleitung der Therapie mit Delstrigo und, wenn klinisch erforderlich, auch während der Therapie, bei allen Patienten zu bestimmen. Bei Patienten mit Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten, die bereits zuvor unter Adefovirdipivoxil renale Ereignisse hatten, wird empfohlen, die geschätzte Kreatinin-Clearance, das Serumphosphat, die Harn-glukose und Protein im Harn vor Einleitung von Delstrigo und auch häufiger während der Behandlung mit Delstrigo zu bestimmen, abhängig vom klinischen Zustand des Patienten.

Lamivudin und Tenofoviridisoproxil werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Delstrigo ist abzusetzen, wenn die geschätzte Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min fällt, da die Anpassungen des Dosierungsintervalls, die für Lamivudin und Tenofoviridisoproxil erforderlich sind, mit dem Kombinationsarzneimittel in Tablettenform nicht möglich sind (siehe Abschnitt 4.2).

Knochenschwund und Mineralisierungsdefekte

Knochendichte

In klinischen Prüfungen bei HIV-1-infizierten Erwachsenen war Tenofoviridisoproxil mit einer etwas stärkeren Abnahme der Knochendichte (BMD) und Zunahmen der biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels assoziiert, was auf einen im Ver-

gleich zu Vergleichsarzneimitteln erhöhten Knochenumsatz hindeutet. Auch die Serumspiegel von Parathormon und 1,25-Vitamin D waren bei Patienten unter Tenofoviridisoproxil höher. In anderen Studien (prospektive und Querschnitts-Studien) wurden die ausgeprägtesten Abnahmen der BMD bei den Patienten beobachtet, die Tenofoviridisoproxil als Teil eines Behandlungsregimes erhielten, das mit einem Proteasehemmer geboostert war.

Knochenanomalitäten (die selten zu Frakturen beitragen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie einhergehen.

Die Auswirkungen der mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Veränderungen der Knochendichte und der biochemischen Marker auf die langfristige Knochengesundheit und das zukünftige Frakturrisiko sind unbekannt. Knochendichtemessungen sollten bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten mit anamnestisch bekannter pathologischer Knochenfraktur oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund erwogen werden. Zwar wurden die Auswirkungen einer Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D nicht untersucht, eine solche Supplementierung könnte jedoch bei allen Patienten nützlich sein. Bei Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Mineralisierungsdefekte

Mit proximalen renalen Tubulopathien assoziierte Fälle einer Osteomalazie, die sich als Knochen- oder Gliederschmerzen manifestierte und zu Frakturen beigetragen haben könnte, sind in Zusammenhang mit der Anwendung von Tenofoviridisoproxil beschrieben worden. Arthralgien und Muskelschmerzen bzw. -schwäche sind bei Fällen von proximalen renalen Tubulopathien ebenfalls berichtet worden. Eine Hypophosphatämie und Osteomalazie infolge einer proximalen renalen Tubulopathie sind bei Patienten mit Risiko für eine Nierenfunktionsstörung in Betracht zu ziehen, die unter der Anwendung von Arzneimitteln, die Tenofoviridisoproxil enthalten, mit persistierenden oder sich verschlimmernden Knochen- oder Muskelsymptomen vorstellig werden (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen antiviralen Arzneimitteln

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil darf nicht gleichzeitig mit anderen lamivudin-haltigen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, die Tenofoviridisoproxil oder Tenofoviridalfenamid enthalten, oder mit Adefovirdipivoxil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil sollte nicht mit Doravirin angewendet werden, es sei denn, die Anwendung ist zur Dosisanpassung (z. B. bei Anwendung mit Rifabutin) erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

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

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Delstrigo stellt ein vollständiges Arzneimittelregime für die Behandlung der HIV-1-Infektion dar; daher sollte Delstrigo nicht mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Informationen zu potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sind in dieser Fachinformation nicht angegeben. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Delstrigo enthält Doravirin, Lamivudin und Tenofoviridisoproxil, weshalb sämtliche Wechselwirkungen, die bei den einzelnen Wirkstoffen identifiziert wurden, auch für Delstrigo relevant sind. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Doravirin, Lamivudin und Tenofoviridisoproxil

Doravirin

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

Die gemeinsame Anwendung mit dem moderaten CYP3A-Induktor Rifabutin verminderte Doravirin-Plasmakonzentrationen (siehe Tabelle 1 auf Seite 4). Bei gemeinsamer Anwendung von Delstrigo mit Rifabutin sollte täglich eine 100-mg-Dosis Doravirin etwa 12 Stunden nach der vorangegangenen

Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-disoproxil gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die gemeinsame Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-disoproxil mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von Doravirin sind zu erwarten. Ist eine gemeinsame Anwendung mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristat) unumgänglich, so sollte täglich eine 100-mg-Dosis Doravirin etwa 12 Stunden nach der vorangegangenen Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-disoproxil gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Lamivudin

Da Lamivudin hauptsächlich über die Nieren mittels einer Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion eliminiert wird (siehe Abschnitt 5.2), kann die gleichzeitige Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-disoproxil mit Arzneimitteln, welche die Nierenfunktion verringern oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren, die Serumkonzentrationen von Lamivudin erhöhen.

Tenofovir-disoproxil

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren mittels einer Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion eliminiert wird (siehe Abschnitt 5.2), kann die gleichzeitige Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-disoproxil mit Arzneimitteln, welche die Nierenfunktion verringern oder um die aktive tubuläre Sekretion über OAT1, OAT3 oder MRP4 konkurrieren, die Serumkonzentrationen von Tenofovir erhöhen.

Da Tenofovir-disoproxil ein Wirkstoff von Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-disoproxil ist, sollte die Anwendung dieses Arzneimittels bei gleichzeitiger oder kürzlich erfolgter Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel vermieden werden. Einige Beispiele sind u. a. Aciclovir, Cidofovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir, Aminoglykoside (z. B. Gentamicin) und hochdosierte oder mehrere NSAR (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkungen von Doravirin, Lamivudin und Tenofovir-disoproxil auf andere Arzneimittel

Doravirin

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

Jedoch führte die gemeinsame Anwendung von Doravirin und dem sensiblen CYP3A-Substrat Midazolam zu einer 18%igen Ab-

nahme der Midazolam-Exposition, was darauf hindeutet, dass Doravirin ein schwacher CYP3A-Induktor sein könnte. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Doravirin mit Arzneimitteln kombiniert wird, die sensible CYP3A-Substrate sind sowie eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Tacrolimus und Sirolimus).

Lamivudin

Lamivudin ist weder Inhibitor noch Induktor des CYP-Enzymsystems.

Tenofovir

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Experimenten und des bekannten Eliminationswegs von Tenofovir ist das Potenzial für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Tenofovir und anderen Arzneimitteln gering.

Tabellarische Zusammenfassung der Wechselwirkungen

Tabelle 1 auf Seite 4 zeigt die bekannten und andere potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe von Delstrigo, erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit (↑ kennzeichnet eine Zunahme, ↓ eine Abnahme, ↔ keine Veränderung). Zu potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen mit Tenofovir-disoproxil oder Lamivudin siehe die Abschnitte 4.4 und 5.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Doravirin bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 3.000 Schwangerschaftsausgänge ab dem ersten Trimester), die den Einzelwirkstoff Lamivudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln anwendeten, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300–1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Tenofovir-disoproxil hin.

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

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

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

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

Tierexperimentelle Studien zu Lamivudin zeigten einen Anstieg an frühen embryonalen Todesfällen bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Beim

Menschen wurde gezeigt, dass Lamivudin die Plazenta passiert. Lamivudin kann die zelluläre DNA-Replikation hemmen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

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

Stillzeit

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

Lamivudin ist in gestillten Neugeborenen/Säuglingen von behandelten Frauen nachgewiesen worden. Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt wurden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serumkonzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei gestillten Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Lamivudin vor, wenn es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird.

Tenofovir geht in die Muttermilch über. Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Säuglinge hat.

Aufgrund der Möglichkeit einer HIV-1-Übertragung und der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sind Mütter anzuweisen, nicht zu stillen, wenn sie Delstrigo erhalten.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit Doravirin waren Übelkeit (6 %) und Kopfschmerzen (5 %).

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Delstrigo und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil
Antazida und Protonenpumpenhemmer		
Antazidum (Aluminium- und Magnesiumhydroxid als Suspension zum Einnehmen) (20 ml als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pantoprazol (40 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Omeprazol	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ACE-Inhibitoren		
Lisinopril	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Lisinopril	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Antiandrogene		
Enzalutamid	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antibiotika		
Nafcillin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil einzunehmen.
Antiepileptika		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antidiabetika		
Metformin (1000 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↔ Metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Canagliflozin Liraglutid Sitagliptin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Canagliflozin ↔ Liraglutid ↔ Sitagliptin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Antidiarrhoika		
Telotristat	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil einzunehmen.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil
Arzneimittel gegen Gicht inkl. Urikosurika		
Lesinurad	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil einzunehmen.
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifampicin als Einzeldosis (600 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Rifampicin als Mehrfachdosis (600 mg als jeweilige Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induktion von CYP3A)	
Rifapentin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Rifabutin (300 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induktion von CYP3A)	Falls Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil einzunehmen.
Antineoplastische Arzneimittel		
Mitotan	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antipsychotika		
Thioridazin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil einzunehmen.
Azol-Antimykotika		
Ketoconazol (400 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↑ Doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Calciumkanalblocker		
Diltiazem Verapamil	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose)		
Lumacaftor	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Endothelin-Rezeptorantagonisten		
Bosentan	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil einzunehmen.
Antivirale Wirkstoffe gegen Hepatitis C		
Elbasvir + Grazoprevir (Elbasvir 50 mg einmal täglich + Grazoprevir 200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↑ Doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Hemmung von 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)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ledipasvir + Sofosbuvir (Ledipasvir 90 mg als Einzeldosis + Sofosbuvir 400 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↑ Doravirin 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) Erwartet: ↑ Tenofovir	Patienten, die begleitend zu Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil mit Ledipasvir und Sofosbuvir behandelt werden, sollten auf mit Tenofoviridisoproxil assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
Sofosbuvir/Velpatasvir	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↑ Tenofovir	Patienten, die begleitend zu Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt werden, sollten auf mit Tenofoviridisoproxil assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
Sofosbuvir	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Daclatasvir	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Ombitasvir /Paritaprevir /Ritonavir und Dasabuvir +/- Ritonavir	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A durch Ritonavir)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Dasabuvir	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Glecaprevir, Pibrentasvir	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antivirale Wirkstoffe gegen HIV		
Tenofoviridisoproxil (300 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Lamivudin + Tenofoviridisoproxil (300 mg Lamivudin als Einzeldosis + 245 mg Tenofoviridisoproxil als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ 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)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Immunsuppressiva		
Tacrolimus Sirolimus	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↓ Tacrolimus, Sirolimus (Induktion von CYP3A)	Die Blutkonzentrationen von Tacrolimus und Sirolimus sollten überwacht werden, da für diese Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.
Proteinkinase-Inhibitoren		
Dabrafenib	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil einzunehmen.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Verschiedene		
Sorbitollösung (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/ Lamivudin	Einzelosis Lamivudin als Lösung zum Einnehmen 300 mg Lamivudin AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Wenn möglich sollte die dauerhafte gemeinsame Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere Polyalkohole mit osmotischer Wirkung enthalten (z. B.: Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) vermieden werden. Wenn eine gemeinsame Anwendung unvermeidbar ist, sollte eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
Opioidanalgetika		
Methadon (individualisierte Dosierung von 20–200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↓ 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-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)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Buprenorphin Naloxon	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Buprenorphin ↔ Naloxon	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol 0,03 mg/Levonorgestrel 0,15 mg als Einzelosis, Doravirin 100 mg einmal täglich	↔ 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)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Norgestimat/Ethinylestradiol	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Norgestimat/Ethinylestradiol	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Psychostimulanzien		
Modafinil	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100-mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil einzunehmen.
Sedativa/Hypnotika		
Midazolam (2 mg als Einzelosis, Doravirin 120 mg einmal täglich)	↓ Midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Statine		
Atorvastatin (20 mg als Einzelosis, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↔ Atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Rosuvastatin Simvastatin	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Rosuvastatin ↔ Simvastatin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

↑ Zunahme; ↓: Abnahme; ↔: keine Veränderung

KI: Konfidenzintervall.

* AUC_{0-∞} bei Einzeldosen, AUC₀₋₂₄ bei Anwendung einmal täglich.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen mit einem vermuteten (oder zumindest möglichen) Zusammenhang mit der Behandlung sind unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen absteigend nach ihrem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) oder sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 2

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Doravirin

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

Lamivudin

Da eine vernachlässigbare Menge Lamivudin mittels (vierstündiger) Hämodialyse, kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse und automatisierter Peritonealdialyse entfernt werden konnte, ist nicht bekannt, ob eine kontinuierliche Hämodialyse im Falle einer Lamivudin-Überdosierung einen klinischen Nutzen bieten würde.

Tenofoviridisoproxil

Tenofoviridisoproxil kann effizient mittels Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ca. 54 % entfernt werden. Nach einer Einzeldosis von 245 mg Tenofoviridisoproxil wurden im Rahmen einer vierstündigen Hämodialysesitzung ca. 10 % der angewendeten Tenofovir-Dosis entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J05AG24.

Wirkmechanismus

Doravirin

Doravirin ist ein nicht-nukleosidischer HIV-1-Reverse-Transkriptase-Inhibitor aus der Gruppe der Pyridinone und hemmt die HIV-1-Replikation durch nicht-kompetitive Hemmung der HIV-1 Reverse-Transkriptase (RT). Doravirin hemmt weder die humanen zellulären DNA-Polymerasen α und β noch die mitochondriale DNA-Polymerase γ.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil assoziierten Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Neutropenie*, Anämie*, Thrombozytopenie*
Sehr selten	Erythroblastopenie*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	pustulöser Ausschlag
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie*
Selten	Laktatazidose*
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	abnorme Träume, Schlaflosigkeit, Alpträume, Depression ¹
Gelegentlich	Angst ² , Reizbarkeit, Aggression, Halluzinationen, Anpassungsstörungen, Verwirrheitszustände, Verstimmung, Schlafwandeln, Suizidgedanken
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit (Somnolenz)
Gelegentlich	Aufmerksamkeitsstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, erhöhter Muskeltonus, Parästhesie, schlechte Schlafqualität
Sehr selten	periphere Neuropathie (oder Parästhesie)*
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Husten*, nasale Symptome*
Gelegentlich	Dyspnoe, tonsilläre Hypertrophie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerz ³ , Erbrechen
Gelegentlich	Obstipation, Flatulenz, Abdominalbeschwerden ⁴ , aufgetriebener Bauch, Dyspepsie, weicher Stuhl ⁵ , Motilitätsstörungen des Darms ⁶ , schmerzhafter Stuhldrang (Tenesmus ani), Pankreatitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	hepatische Steatose*, Hepatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Alopezie*, Ausschlag ⁷
Gelegentlich	Pruritus, allergische Dermatitis, Rosazea
Selten	Angioödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskelerkrankungen*
Gelegentlich	muskuloskeletale Schmerzen, Myalgie, Arthralgie, Rhabdomyolyse* [†] , Muskelschwäche* [†]
Selten	Osteomalazie (gekennzeichnet durch Knochenschmerzen und selten mit Frakturen als Folge)*, Myopathie*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	akute Nierenschädigung, Nierenerkrankung, Harnsteinbildung, Nephrolithiasis, erhöhtes Serumkreatinin*, proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom)*
Selten	akutes Nierenversagen*, Nierenversagen*, akute Nierentubulusnekrose*, Nephritis (auch akute interstitielle Nephritis)*, nephrogener Diabetes insipidus*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ermüdung (Fatigue), Fieber*
Gelegentlich	Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein, Schüttelfrost, Schmerzen, Durst

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Untersuchungen	
Gelegentlich	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Lipase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Amylase, erniedrigtes Hämoglobin, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut
<p>* Diese Nebenwirkung wurde in den Phase-III-Studien zu Doravirin nicht identifiziert, aber sie basiert auf der Fachinformation von 3TC und/oder TDF. Es wird die höchste Häufigkeitskategorie aus der Fachinformation von 3TC und/oder TDF verwendet.</p> <p>† Diese Nebenwirkung kann infolge proximaler renaler Tubulopathie auftreten. Ohne Vorliegen dieser Erkrankung wird kein kausaler Zusammenhang mit Tenofoviridisoproxil gesehen.</p> <p>¹ Depression umfasst: Depression, depressive Verstimmung, endogene (Major) Depression und anhaltende depressive Verstimmung</p> <p>² Angst umfasst: Angst und generalisierte Angststörung</p> <p>³ Abdominalschmerz umfasst: Abdominalschmerz und Oberbauchschmerzen</p> <p>⁴ Abdominalbeschwerden umfasst: Abdominalbeschwerden und epigastrische Beschwerden</p> <p>⁵ Weicher Stuhl umfasst: weicher Stuhl und abnormer Stuhl</p> <p>⁶ Motilitätsstörungen des Darms umfasst: Motilitätsstörungen des Darms und häufige Darmentleerungen</p> <p>⁷ Ausschlag umfasst: Ausschlag, makulöses Exanthem, erythematöses Exanthem, generalisierter Ausschlag, makulopapuläres Exanthem, papulöser Ausschlag und Urtikaria</p>	

Lamivudin

Lamivudin ist ein Nukleosidanalogon. Intrazellulär wird Lamivudin zu seinem aktiven 5'-Triphosphat-Metaboliten, Lamivudintriphosphat (3TC-TP) phosphoryliert. Der Hauptwirkmechanismus von 3TC-TP ist die Hemmung der RT mittels DNA-Strangabbruch nach Einbau des Nukleotidanalogons in die DNA.

Tenofoviridisoproxil

Tenofoviridisoproxil ist ein azyklisches nukleosidisches Phosphonat-Diesteranalogon zu Adenosinmonophosphat. Tenofoviridisoproxil muss zunächst durch Diesterhydrolyse in Tenofovir umgewandelt und anschließend durch zelluläre Enzyme zu Tenofoviridiphosphat phosphoryliert werden. Tenofoviridiphosphat hemmt die Aktivität der HIV-1-RT, indem es mit deren natürlichem Substrat Desoxyadenosin-5'-triphosphat konkurriert und nach dem Einbau in die DNA zum DNA-Strangabbruch führt. Tenofoviridiphosphat ist ein schwacher Hemmer der Säugetier-DNA-Polymerasen α und β und der mitochondrialen DNA-Polymerase γ .

Antivirale Aktivität in Zellkultur**Doravirin**

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

Lamivudin

Die antivirale Aktivität von Lamivudin gegen HIV-1 wurde mittels Standard-Sensibilitätsassays in einer Vielzahl von Zelllinien untersucht, darunter Monozyten und mononukleäre Zellen im peripheren Blut (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMCs). Die EC_{50} -Werte lagen im Bereich von 0,003–15 μ M (1 μ M = 0,23 μ g/ml). Die medianen EC_{50} -Werte von Lamivudin be-

trugen bei HIV-1 der Kladen A–G bzw. bei Viren der Gruppe O (n = 3, außer Klade B mit n = 2) 60 nM (Spanne: 20–70 nM), 35 nM (Spanne: 30–40 nM), 30 nM (Spanne: 20–90 nM), 20 nM (Spanne: 3–40 nM), 30 nM (Spanne: 1–60 nM), 30 nM (Spanne: 20–70 nM), 30 nM (Spanne: 3–70 nM) bzw. 30 nM (Spanne: 20–90 nM). Zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion verwendetes Ribavirin (50 μ M) verminderte die Anti-HIV-1-Aktivität von Lamivudin in MT-4-Zellen um das 3,5-Fache.

Tenofoviridisoproxil

Die antivirale Aktivität von Tenofovir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde in T-lymphoblastischen Zelllinien, primären Monozyten/Makrophagen und peripheren Lymphozyten untersucht. Die EC_{50} -Werte von Tenofovir lagen im Bereich von 0,04–8,5 μ M. Tenofovir zeigte in Zellkulturen antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Kladen A, B, C, D, E, F, G und O (die EC_{50} lag im Bereich von 0,5–2,2 μ M).

Resistenz**In Zellkultur****Doravirin**

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

Lamivudin

Lamivudinresistente Varianten von HIV-1 sind in Zellkultur und bei Patienten, die mit Lamivudin behandelt wurden, selektiert

worden. Die Genotypisierung zeigte, dass die Resistenz auf eine spezifische Aminosäuresubstitution in Codon 184 der RT von HIV-1 zurückzuführen ist, bei der Methionin entweder durch Isoleucin oder Valin ersetzt wurde (M184V/I).

Tenofoviridisoproxil

Durch Tenofovir selektierte HIV-1-Isolate exprimierten eine K65R-Substitution in der HIV-1-RT und zeigten eine um das 2- bis 4-Fache verminderte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir. Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-RT selektiert, die zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir führt.

In klinischen Studien**Doravirin**

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

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

Siehe Tabelle 3 auf Seite 11

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

Lamivudin und Tenofoviridisoproxil

In einer gepoolten Analyse von Patienten, die nicht mit antiretroviralen Arzneimitteln vorbehandelt waren und die Doravirin, Lamivudin und Tenofoviridisoproxil erhielten, erfolgte eine Genotypisierung der HIV-1-Plasmaisolate aller Patienten, deren HIV-1-RNA bei gesichertem virologischen Versagen bei Woche 48 oder bei vorzeitigem Absetzen des Prüfpräparats > 400 Kopien/ml betrug. Eine genotypische Resistenz entwickelte sich bei 7 evaluierbaren Patienten. Die auftretenden resistenzassoziierten Substitutionen in der RT waren M41L (n = 1), K65R (n = 2) und M184V/I (n = 4).

Kreuzresistenz

Es wurden keine signifikanten Kreuzresistenzen von doravirinresistenten HIV-1-Varianten gegen Lamivudin/Emtricitabin oder Tenofovir oder von lamivudin- oder tenofovirresistenten Varianten gegen Doravirin nachgewiesen.

Doravirin

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

Tabelle 3: Resistenzentwicklung in der Gruppe mit protokolldefiniertem virologischen Versagen und der Gruppe mit vorzeitigem Ausscheiden

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Doravirin (383) + NRTIs*	DRV+r (383) + NRTIs*	Doravirin/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Erfolgreicher Genotyp, n	9	10	22	23
RAM Doravirin/Kontrolle, n	1/9 (Doravirin)	0/10 (DRV)	6/22 (Doravirin)	12/23 (EFV)
NRTI Mutation, n	1**/9	0/10	6/22	5/23

* NRTIs in der Doravirin-Gruppe: FTC/TDF (333) oder ABC/3TC (50); NRTIs in der DRV+r Gruppe: FTC/TDF (335) oder ABC/3TC (48)
 ** Dieser Patient erhielt FTC/TDF
 ABC = Abacavir, FTC = Emtricitabin, DRV = Darunavir, r = Ritonavir; RAM = Resistenz-assoziierte Mutation

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

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

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

Unter der Therapie auftretende, mit einer Doravirinresistenz assoziierte Substitutionen können eine Kreuzresistenz gegenüber Efavirenz, Rilpivirin, Nevirapin und Etravirin vermitteln. Von den 7 Patienten, die in den pivotalen Studien eine hochgradige Doravirinresistenz entwickelten, zeigten im PhenoSense-Assay von Monogram 6 Patienten eine phänotypische Resistenz gegenüber Efavirenz und Nevirapin, 3 Patienten gegenüber Rilpivirin und 2 Patienten eine partielle Resistenz gegenüber Etravirin.

Lamivudin

Bei NRTIs sind Kreuzresistenzen beobachtet worden. Die lamivudinresistenzassoziierte Substitution M184I/V verleiht auch eine Resistenz gegenüber Emtricitabin. Lamivudinresistente HIV-1-Mutanten waren zudem kreuzresistent gegenüber Didanosin (ddl). Bei einigen Patienten, die mit Zidovudin plus Didanosin behandelt wurden, sind

Isolate mit Resistenz gegenüber mehreren RT-Inhibitoren, darunter Lamivudin, aufgetreten.

Tenofoviridisoproxil

Bei NRTIs sind Kreuzresistenzen beobachtet worden. Die durch Tenofovir selektierte Substitution K65R in der RT von HIV-1 wurde auch bei einigen HIV-1-infizierten Patienten, die mit Abacavir oder Didanosin behandelt wurden, selektiert. HIV-1-Isolate mit Substitution K65R zeigten zudem eine verminderte Sensibilität gegenüber Emtricitabin und Lamivudin. Daher können bei Patienten, deren Virus die Substitution K65R trägt, Kreuzresistenzen gegen diese NRTIs auftreten. Die klinisch durch Tenofoviridisoproxil selektierte Substitution K70E führt zu einer verringerten Sensibilität gegenüber Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir. HIV-1-Isolate von Patienten (n = 20), deren HIV-1 im Mittel 3 zidovudinassoziierte Aminosäuresubstitutionen in der RT exprimierte (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F oder K219Q/E/N), zeigten eine um das 3,1-fache verminderte Sensibilität gegenüber Tenofovir. Patienten, bei denen das Virus in der RT die Substitution L74V ohne zidovudinresistenzassoziierte Substitutionen exprimierte (n = 8), zeigten ein vermindertes Ansprechen auf Tenofoviridisoproxil. Es gibt nur begrenzte Daten zu Patienten, bei denen HIV-1 in der RT die Substitution Y115F (n = 3), die Substitution Q151M (n = 2) oder eine Insertion an T69 (n = 4) exprimierte; alle diese Patienten zeigten in klinischen Prüfungen ein vermindertes Ansprechen.

Klinische Erfahrung

Therapienaive erwachsene Patienten

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

In der Studie DRIVE-FORWARD wurden 766 Patienten randomisiert und erhielten mindestens 1 Dosis Doravirin 100 mg einmal täglich oder Darunavir+Ritonavir 800+100 mg einmal täglich, jeweils in

Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) oder Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) je nach Ermessen des Prüfarztes. Zu Baseline betrug das mediane Alter der Patienten 33 Jahre (Bereich von 18 bis 69 Jahre); 86 % hatten eine CD4⁺-T-Zellzahl > 200 Zellen/mm³, 84 % waren männlich, 27 % hatten keine weiße Hautfarbe, 4 % waren mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus ko-infiziert, 10 % hatten AIDS in der Anamnese, 20 % hatten HIV-1-RNA > 100.000 Kopien/ml, 13 % erhielten ABC/3TC und 87 % erhielten FTC/TDF; diese Merkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Studie DRIVE-AHEAD wurden 728 Patienten randomisiert und erhielten mindestens 1 Dosis Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) oder Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) einmal täglich. Zu Baseline betrug das mediane Alter der Patienten 31 Jahre (Bereich von 18 bis 70 Jahre); 85 % waren männlich, 52 % hatten keine weiße Hautfarbe, 3 % waren mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus ko-infiziert, 14 % hatten AIDS in der Anamnese, 21 % hatten HIV-1-RNA > 100.000 Kopien/ml und 12 % hatten eine CD4⁺-T-Zellzahl < 200 Zellen/mm³; diese Merkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

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

Siehe Tabelle 4 auf Seite 12

Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

In der Studie DRIVE-AHEAD war der Anteil an Patienten, welche die Studie bis Woche 48 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, in der Gruppe unter Delstrigo niedriger (3 %) als in der Gruppe unter EFV/FTC/TDF (6,6 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Delstrigo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt, entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Einzeldosisanwendung einer Tablette Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil bei gesunden Probanden (N = 24) im nüchternen Zustand ergab vergleichbare Expositionen gegenüber Doravirin, Lamivudin und Tenofovir wie die Anwendung von Doravirin als Tablette (100 mg) plus Lamivudin als Tablette (300 mg) plus Tenofoviridisoproxil als Tablette (245 mg). Die Anwendung einer Einzeldosis Delstrigo als Tablette zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit bei ge-

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

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV+ r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Woche 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Unterschied (95 % KI)	4,2 % (-1,4 %; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Woche 96*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Unterschied (95 % KI)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Ergebnisse zu Woche 48 (< 40 Kopien/ml) nach Baselinefaktoren				
HIV-1 RNA Kopien/ml				
≤ 100.000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100.000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
CD4-Zellzahl, Zellen/μl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI-Hintergrundtherapie				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Viraler Subtyp				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
Nicht-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl zu Baseline				
Woche 48	193	186	198	188
Woche 96	224	207	238	223

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

sunden Probanden führte zu einem Anstieg der C₂₄ von Doravirin um 26 %, während die AUC und C_{max} nicht signifikant beeinflusst wurden. Die C_{max} von Lamivudin nahm um 19 % nach einer fettreichen Mahlzeit ab, während die AUC nicht signifikant beeinflusst wurde. Die C_{max} von Tenofovir nahm nach einer fettreichen Mahlzeit um 12 % ab, die AUC stieg um 27 % an. Diese Abweichungen in der Pharmakokinetik sind nicht klinisch relevant.

Doravirin

Die Pharmakokinetik von Doravirin wurde bei gesunden Probanden und HIV-1-infizierten Patienten untersucht. Die Pharmakokinetik von Doravirin ist bei gesunden Probanden und HIV-1-infizierten Patienten vergleichbar. Der Steady State wurde in der Regel bis Tag 2 bei einmal täglicher Dosierung erreicht, mit Kumulationsfaktoren von 1,2 bis 1,4 für die AUC₀₋₂₄, die C_{max} und die C₂₄. Die auf einer populationspharmakokinetischen Auswertung basierende Pharmakokinetik von Doravirin im Steady State nach Anwendung von 100 mg einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten ist unten aufgeführt.

Siehe Tabelle 5 unten

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Doravirin

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

scheidung von unverändertem Wirkstoff über den Harn ist gering.

Lamivudin

Nach oraler Anwendung wird Lamivudin schnell resorbiert und umfassend verteilt. Nach oraler Mehrfachdosisanwendung von Lamivudin 300 mg einmal täglich über 7 Tage bei 60 gesunden Probanden betrug die C_{max} im Steady State (C_{max,ss}) 2,04 ± 0,54 μg/ml (Mittelwert ± Standardabweichung) und die AUC über 24 h im Steady State (AUC_{24,ss}) 8,87 ± 1,83 μg*h/ml. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Ungefähr 71 % einer intravenösen Dosis Lamivudin können als unveränderter Wirkstoff im Harn wiedergefunden werden. Die Metabolisierung von Lamivudin ist ein Eliminationsweg von geringer Bedeutung. Beim Menschen ist als einziger Metabolit das Trans-Sulfoxid bekannt (ca. 5 % einer oralen Dosis nach 12 h). In den meisten Einzeldosisstudien bei HIV-1-infizierten Patienten, oder gesunden Probanden mit Serumprobenentnahme über 24 h nach der Anwendung, betrug die beobachtete mittlere Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) 5–7 h. Bei HIV-1-infizierten Patienten betrug die Gesamt-Clearance 398,5 ± 69,1 ml/min (Mittelwert ± Standardabweichung).

Tenofoviridisoproxil

Nach oraler Einzeldosisanwendung von Tenofoviridisoproxil 245 mg bei HIV-1-infizierten Patienten unter Nahrungskarenz war die C_{max} in 1 h erreicht. Die C_{max} betrug 0,30 ± 0,09 μg/ml und die AUC 2,29 ± 0,69 μg*h/ml. Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofoviridisoproxil be-

Tabelle 5

Parameter GM (% VK)	AUC ₀₋₂₄ μM*h	C _{max} μM	C ₂₄ nM
Doravirin 100 mg einmal täglich	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)
GM: geometrischer Mittelwert; % VK: geometrischer Variationskoeffizient.			

trägt bei Patienten unter Nahrungskarenz ca. 25%. Im Bereich von 0,01–25 µg/ml binden *in vitro* weniger als 0,7% von Tenofovir an humane Plasmaproteine. Ungefähr 70–80% einer intravenösen Dosis Tenofovir können innerhalb von 72 h nach der Anwendung als unveränderter Wirkstoff im Harn wiedergefunden werden. Tenofovir wird über eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion eliminiert, mit einer renalen Ausscheidung von $243,5 \pm 33,3$ ml/min (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei Erwachsenen mit einer Kreatinin-Clearance von > 80 ml/min. Nach oraler Anwendung beträgt die terminale Halbwertszeit von Tenofovir ca. 12 bis 18 h. *In-vitro*-Studien zeigten, dass weder Tenofovir noch Tenofoviridisoproxil Substrate für das CYP450-Enzymsystem sind.

Nierenfunktionsstörung

Doravirin

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

Lamivudin

Studien mit Lamivudin zeigten, dass die Plasmakonzentrationen (AUC) bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung infolge der verminderten Clearance erhöht sind. Aufgrund der Lamivudindaten wird Delstrigo nicht für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min empfohlen.

Tenofoviridisoproxil

Die pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir wurden nach der Anwendung einer Einzeldosis von 245 mg Tenofoviridisoproxil bei 40 nicht-HIV-infizierten Erwachsenen mit einer Nierenfunktionsstörung unterschiedlichen Grades untersucht. Der Grad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand des Ausgangswertes der Kreatinin-Clearance definiert (normale Nierenfunktion Kreatinin-Clearance > 80 ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung Kreatinin-Clearance 50–79 ml/min, moderate Nierenfunktionsstörung Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min, schwere Nierenfunktionsstörung Kreatinin-Clearance 10–29 ml/min). Im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion stieg die mittlere (% VK) Tenofovir-Exposition von 2.185 (12%) ng^h/ml bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance > 80 ml/min auf 3.064 (30%) ng^h/ml bei Personen mit leichter Nierenfunktionsstörung, auf 6.009 (42%) ng^h/ml bei Personen mit moderater Nierenfunktionsstörung und auf 15.985 (45%) ng^h/ml bei Perso-

nen mit schwerer Nierenfunktionsstörung an.

Die Pharmakokinetik von Tenofovir bei nicht-dialysepflichtigen Erwachsenen mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min und bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, die mit Peritoneal- oder anderen Dialyseformen behandelt werden, wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Doravirin

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

Lamivudin

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lamivudin sind bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung bestimmt worden. Die pharmakokinetischen Parameter wurden durch eine abnehmende Leberfunktion nicht verändert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lamivudin bei Vorliegen einer dekompensierten Lebererkrankung sind nicht erwiesen.

Tenofoviridisoproxil

Die Pharmakokinetik von Tenofovir nach einer Dosis Tenofoviridisoproxil 245 mg ist bei gesunden Probanden mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung untersucht worden. Zwischen Patienten mit Leberfunktionsstörung und gesunden Probanden zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofovir.

Ältere Patienten

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

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

Doravirin

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse zu Doravirin bei Probanden und HIV-1-infizierten Patienten

zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit bezüglich der Pharmakokinetik von Doravirin.

Lamivudin

Es gibt keine signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede aufgrund der ethnischen Abstammung bezüglich der Pharmakokinetik von Lamivudin.

Tenofoviridisoproxil

Die Zahl der Patienten, deren Hautfarbe nicht weiß war oder die anderer ethnischer Zugehörigkeit waren, reichte nicht aus, um zwischen diesen Populationen potenzielle pharmakokinetische Unterschiede nach der Anwendung von Tenofoviridisoproxil adäquat zu ermitteln.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Doravirin

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

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

Lamivudin

Lamivudin war in tierexperimentellen Studien nicht teratogen, allerdings gab es bei relativ niedrigen systemischen Expositionen, die mit den beim Menschen erreichten vergleichbar waren, Hinweise auf einen Anstieg der frühen embryonalen Todesfälle bei Kaninchen. Ein vergleichbarer Effekt wurde bei Ratten trotz sehr hoher systemischer Exposition nicht beobachtet.

Tenofoviridisoproxil

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Paarungs-, Fertilitäts-, Trächtigkeits- oder fetale Parameter. Allerdings führte Tenofoviridisoproxil in maternaltoxischen Dosierungen in einer peri-/postnatalen Toxizitätsstudie zu einer Abnahme des Lebensfähigkeit-Index und des Gewichts der Jungtiere.

Kanzerogenese

Doravirin

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

erzielt wird, keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

Lamivudin

Studien zur Langzeitkanzerogenität von Lamivudin bei Mäusen und Ratten zeigten bei Expositionen, die das bis zu 12-Fache (Mäuse) bzw. 57-Fache (Ratten) der Exposition betrug, die beim Menschen unter der RHD erzielt wird, keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

Tenofoviridisoproxil

Studien zur Kanzerogenität bei peroraler Gabe bei Mäusen und Ratten zeigten nur eine niedrige Inzidenz von Duodenaltumoren unter extrem hohen Dosen bei Mäusen. Eine Relevanz dieser Tumoren für den Menschen ist unwahrscheinlich.

Mutagenität

Doravirin

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

Lamivudin

Lamivudin war in einem L5178Y-Mauslymphomassay mutagen und in einem zytogenetischen Assay mit kultivierten humanen Lymphozyten klastogen. Lamivudin war in einem mikrobiellen Mutagenitätsassay, in einem *In-vitro*-Zelltransformationsassay, in einem Mikrokerneltest bei Ratten, in einem zytogenetischen Assay mit Knochenmark der Ratte und in einem Assay zur außerplanmäßigen DNA-Synthese in der Rattenleber nicht mutagen.

Tenofoviridisoproxil

Tenofoviridisoproxil war im *In-vitro*-Mauslymphomassay mutagen und in einem bakteriellen *In-vitro*-Mutagenitätstest (Ames-Test) negativ. In einem *In-vivo*-Mikrokerneltest bei Mäusen war Tenofoviridisoproxil negativ, wenn es männlichen Mäusen verabreicht wurde.

Beeinträchtigung der Fertilität

Doravirin

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

Lamivudin

Lamivudin hatte keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten.

Tenofoviridisoproxil

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Paarungs-, Fertilitäts-, Trächtigkeits- oder fetale Parameter.

Toxizität bei wiederholter Dosierung

Doravirin

Die Anwendung von Doravirin in Toxizitätsstudien an Tieren war nicht mit Toxizität assoziiert.

Lamivudin

Bei Toxizitätsstudien an Tieren führte die Anwendung von Lamivudin in hohen Dosen nicht zu Hauptorgan-Toxizitäten. Bei der höchsten getesteten Dosis wurden geringfügige Effekte auf Indikatoren der Leber- und Nierenfunktion zusammen mit gelegentlicher Abnahme des Lebergewichts beob-

achtet. Die dabei beobachteten klinisch relevanten Effekte waren eine Abnahme der Erythrozytenzahl und Neutropenie.

Tenofoviridisoproxil

Ergebnisse von Toxizitätsstudien an Tieren mit wiederholter Dosierung bei Ratten, Hunden und Affen mit Expositionsspiegeln, die mindestens im Rahmen klinischer Expositionsspiegel lagen und eine mögliche klinische Relevanz haben, umfassten Veränderungen an Nieren und Knochen sowie eine Abnahme des Serumphosphats. Knochentoxizität wurde als Osteomalazie (bei Affen) und als verminderte Knochendichte (bone mineral density BMD) (bei Ratten und Hunden) festgestellt.

Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition bei pädiatrischen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (\geq der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Reduktion der BMD hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium (E468)
Hypromelloseacetatsuccinat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug

Carnaubawachs (E903)
Hypromellose (E464)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E172)
Lactose-Monohydrat
Titanioxid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Folgende Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1333/001
EU/1/18/1333/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. November 2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

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

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

FACH-9000295-0001

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt