

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pifeltro 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di doravirina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 222 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa bianca, di forma ovale, di dimensioni 19,00 mm x 9,50 mm, con impresso il logo dell'azienda e "700" su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pifeltro è indicato, in associazione ad altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (*Human Immunodeficiency Virus type 1*, HIV-1) senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NNRTI) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa da 100 mg da assumere per via orale una volta al giorno con o senza cibo.

Aggiustamento della dose

Se Pifeltro è co-somministrato con rifabutina, una compressa da 100 mg di Pifeltro deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore) (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di doravirina con altri induttori moderati del CYP3A non è stata valutata, ma sono attese riduzioni delle concentrazioni di doravirina. Se la co-somministrazione con altri induttori moderati del CYP3A (ad es., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazina, nafcillina, modafinil, telotristat etile) non può essere evitata, deve essere assunta una compressa da 100 mg di Pifeltro due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore dall'antiretrovirale).

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di Pifeltro entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve assumerla il prima possibile e proseguire con il normale schema posologico. Se il paziente dimentica una dose per più di 12 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata, ma deve

assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Il paziente non deve assumere 2 dosi contemporaneamente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono richiesti aggiustamenti della dose di doravirina nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di doravirina nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Doravirina non è stata studiata nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale e non è stata studiata nei pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di doravirina nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Doravirina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). Non è noto se l'esposizione a doravirina aumenta nei pazienti con compromissione epatica severa. Pertanto, si raccomanda cautela quando doravirina viene somministrata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore a 12 anni o con peso corporeo inferiore a 35 kg, la sicurezza e l'efficacia di Pifeltro non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Pifeltro deve essere assunto per via orale, una volta al giorno, con o senza cibo e deglutito intero (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

È controindicata la co-somministrazione con medicinali che sono potenti induttori dell'enzima del citocromo P450 CYP3A poiché si prevede che si verifichino diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di doravirina, che possono diminuire l'efficacia di Pifeltro (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Questi medicinali, comprendono, ma non sono limitati a:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina
- rifampicina, rifapentina
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)
- mitotano
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sostituzioni a carico degli NNRTI e uso di doravirina

Doravirina non è stata valutata nei pazienti con fallimento virologico pregresso a qualsiasi altra terapia antiretrovirale. Le mutazioni associate agli NNRTI rilevate allo screening rientravano fra i criteri di esclusione degli studi di Fase 2b/3. Non è stato definito un breakpoint per una riduzione della sensibilità, conseguente a varie sostituzioni a carico degli NNRTI, che sia correlato a una riduzione dell'efficacia clinica (vedere paragrafo 5.1). Non vi è evidenza clinica sufficiente a sostenere l'uso di doravirina nei pazienti con infezione da HIV-1 con evidenza di resistenza alla classe degli NNRTI.

Reazioni avverse cutanee gravi (*Severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio con regimi contenenti doravirina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome, SJS*)/necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis, TEN*) (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi ed essere strettamente monitorati per eventuali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi che indicano tali reazioni, i regimi contenenti doravirina devono essere immediatamente interrotti e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (come appropriato). Lo stato clinico deve essere strettamente monitorato e deve essere iniziata una terapia adeguata. Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come la TEN, con l'uso di regimi contenenti doravirina, in tale paziente il trattamento con regimi contenenti doravirina non deve essere ripreso in nessun momento.

Uso con induttori del CYP3A

Si deve prestare attenzione quando doravirina viene prescritta con medicinali che possono ridurre l'esposizione (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione è stata segnalata una sindrome da riattivazione immunitaria. Durante la fase iniziale della terapia antiretrovirale di combinazione, i pazienti, il cui sistema immunitario è responsivo, possono sviluppare una risposta infiammatoria a infezioni opportunistiche indolenti o residue (come l'infezione da *Mycobacterium avium*, il citomegalovirus, la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o la tubercolosi), che possono richiedere una valutazione e un trattamento ulteriori.

Nel contesto della riattivazione immunitaria sono stati segnalati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves, l'epatite autoimmune, la polimiosite e la sindrome di Guillain-Barré); tuttavia, il tempo di insorgenza è più variabile e l'esordio può verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Lattosio

Le compresse contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su doravirina

Doravirina è metabolizzata principalmente dal CYP3A e i medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono influenzare la clearance di doravirina (vedere paragrafo 5.2). Doravirina non deve essere somministrata in concomitanza con medicinali che sono potenti induttori dell'enzima CYP3A poiché si prevede che si verifichino diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di doravirina, che possono diminuire l'efficacia di doravirina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

La co-somministrazione con l'induttore moderato del CYP3A rifabutina riduceva le concentrazioni di doravirina (vedere Tabella 1). Quando doravirina viene somministrata in concomitanza con rifabutina, la dose di doravirina deve essere aumentata a 100 mg due volte al giorno (le dosi devono essere assunte a distanza di circa 12 ore) (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di doravirina con altri induttori moderati del CYP3A non è stata valutata, ma sono attese riduzioni delle concentrazioni di doravirina. Se la co-somministrazione con altri induttori moderati del CYP3A (ad es., dabrafenib, lesinurad, bosentan, tioridazina, nafcillina, modafinil, telotristat etile) non può essere evitata, la dose di doravirina deve essere aumentata a 100 mg due volte al giorno (le dosi devono essere assunte a distanza di circa 12 ore) (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di doravirina e medicinali inibitori del CYP3A può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di doravirina. Tuttavia, non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando doravirina viene somministrata in concomitanza con inibitori del CYP3A.

Effetti di doravirina su altri medicinali

È improbabile che doravirina alla dose di 100 mg una volta al giorno produca un effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni plasmatiche dei medicinali il cui assorbimento e/o la cui eliminazione dipendono da proteine di trasporto o che vengono metabolizzati da enzimi del CYP.

Tuttavia, la co-somministrazione di doravirina e il substrato sensibile del CYP3A midazolam ha determinato una diminuzione dell'esposizione di midazolam del 18 %, suggerendo che doravirina può essere un debole induttore del CYP3A. Pertanto, si deve prestare attenzione quando doravirina viene somministrata in concomitanza con medicinali che sono substrati sensibili del CYP3A che hanno anche una ristretta finestra terapeutica (ad es., tacrolimus e sirolimus).

Tabella delle interazioni

La Tabella 1 mostra le interazioni stabilite e altre interazioni potenziali con doravirina, ma l'elenco non è completo (l'aumento è indicato come “↑”, la diminuzione è indicata come “↓” e nessuna variazione è indicata come “↔”).

Tabella 1: Interazioni di doravirina con altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
Medicinali che riducono l'acidità		
antiacido (idrossido di alluminio e magnesio in sospensione orale) (20 mL SD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
pantoprazolo (40 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↓ doravirina AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
omeprazolo	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina		
lisinopril	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ lisinopril	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Antiandrogeni		
enzalutamide	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
Antibiotici		
nafcillina	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
Anticonvulsivanti		
carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoina	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Antidiabetici		
metformina (1.000 mg SD, doravirina 100 mg QD)	↔ metformina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
canagliflozin liraglutide sitagliptin	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ canagliflozin ↔ liraglutide ↔ sitagliptin	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Antidiarroici		
telotristat etile	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
Agenti antigottosi e uricosurici		
lesinurad	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
Antimicobatterici		
rifampicina in dose singola (600 mg SD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	La co-somministrazione è controindicata.
rifampicina in dose multipla (600 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↓ doravirina AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induzione del CYP3A)	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
rifapentina	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
rifabutina (300 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↓ doravirina AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induzione del CYP3A)	Se doravirina viene co-somministrata con rifabutina, la dose di doravirina deve essere aumentata a 100 mg due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
Antineoplastici		
mitotano	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Antipsicotici		
tioridazina	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
Agenti antifungini azolici		
ketoconazolo (400 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↑ doravirina AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
fluconazolo itraconazolo posaconazolo voriconazolo	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A4)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Calcioantagonisti		
diltiazem verapamil	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Trattamento della fibrosi cistica		
lumacaftor	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
Antagonisti del recettore per l'endotelina		
bosentan	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)</p>	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).
Agenti antivirali per l'epatite C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirina 100 mg QD)	<p>↑ doravirina AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Inibizione del CYP3A)</p> <p>↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirina 100 mg SD)	<p>↑ doravirina AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
sofosbuvir	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
daclatasvir	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir+/-ritonavir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A da parte di ritonavir)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
dasabuvir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
glecaprevir, pibrentasvir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ribavirina	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Integratori a base di erbe		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
Agenti antivirali per HIV		
Inibitori di fusione e di ingresso		
enfuvirtide	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ enfuvirtide	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
maraviroc	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ maraviroc	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori della proteasi		
inibitori della proteasi potenziati con ritonavir [†] (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A) ↔ inibitori della proteasi potenziati	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
inibitori della proteasi potenziati con cobicistat (darunavir, atazanavir)	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A) ↔ inibitori della proteasi potenziati	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori dell'integrasi		
dolutegravir (50 mg QD, doravirina 200 mg QD)	↔ doravirina 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) (Inibizione del BCRP)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
raltegravir	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ raltegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
elvitegravir potenziato con ritonavir [†]	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A) ↔ elvitegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
elvitegravir potenziato con cobicistat	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A) ↔ elvitegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)		
tenofovir disoproxil (245 mg QD, doravirina 100 mg SD)	↔ doravirina AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
lamivudina + tenofovir disoproxil (300 mg lamivudina SD + 245 mg tenofovir disoproxil SD, doravirina 100 mg SD)	<p>↔ doravirina AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C₂₄ 0,94 (0,83; 1,06)</p> <p>↔ lamivudina AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05)</p> <p>↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
abacavir	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ abacavir</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
emtricitabina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ emtricitabina</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
tenofovir alafenamide	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirina ↔ tenofovir alafenamide</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Immunosoppressori		
tacrolimus sirolimus	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Effetto atteso: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Induzione del CYP3A)</p>	Monitorare le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus poiché può essere necessario l'aggiustamento della dose di questi agenti.
Inibitori della chinasi		
dabrafenib	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)</p>	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
Analgescici oppioidi		
metadone 20-200 mg QD in dose personalizzata, doravirina 100 mg QD	↓ doravirina AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-metadone AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-metadone AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
buprenorfina naloxone	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ buprenorfina ↔ naloxone	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Contraccettivi orali		
0,03 mg etinilestradiolo/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirina 100 mg QD	↔ etinilestradiolo 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
norgestimato/etinilestradiolo	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ norgestimato/etinilestradiolo	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Potenziatori farmacocinetici		
ritonavir (100 mg BID, doravirina 50 mg SD)	↑ doravirina AUC 3,54 (3,04; 4,11) C _{max} 1,31 (1,17; 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
cobicistat	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↑ doravirina (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Psicostimolanti		
modafinil	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ doravirina (Induzione del CYP3A)	La co-somministrazione deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, una compressa di doravirina deve essere assunta due volte al giorno (a distanza di circa 12 ore).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale, rapporto della media geometrica (IC 90 %)*	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con doravirina
Sedativi/ipnotici		
midazolam (2 mg SD, doravirina 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Statine		
atorvastatina (20 mg SD, doravirina 100 mg QD)	↔ atorvastatina AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
rosuvastatina simvastatina	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ rosuvastatina ↔ simvastatina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
† = aumento, ↓ = riduzione, ↔ = nessuna variazione IC = intervallo di confidenza; SD = dose singola; QD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno *AUC _{0-∞} per dose singola, AUC ₀₋₂₄ per una volta al giorno. † Interazione valutata soltanto con ritonavir.		

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di doravirina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Registro delle gravidanze con antiretrovirali

Al fine di monitorare gli esiti materno-fetali delle pazienti esposte a medicinali antiretrovirali in corso di gravidanza, è stato istituito un registro delle gravidanze delle pazienti in terapia con antiretrovirali. I medici sono invitati a registrare le pazienti in questo registro.

Gli studi con doravirina sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di doravirina durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se doravirina sia escreta nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di doravirina nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'effetto di doravirina sulla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di doravirina sulla fertilità a livelli di esposizione superiori a quelli ottenuti nell'uomo alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pifeltro altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati stanchezza, capogiro e sonnolenza durante il trattamento con

doravirina (vedere paragrafo 4.8). Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione ai fini della valutazione della capacità del paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nella Fase 3 degli studi clinici con doravirina più 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NRTI), sono state nausea (4 %) e cefalea (3 %).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Dagli studi clinici di Fase 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT e DRIVE AHEAD) e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, le reazioni avverse con doravirina più 2 NRTI, sono di seguito elencate, sulla base della classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Tabella riassuntiva delle reazioni avverse associate a doravirina usata in associazione ad altri antiretrovirali

Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Raro	esantema pustoloso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	ipofosfatemia
Raro	ipomagnesemia
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anormali, insonnia ¹
Non comune	incubo, depressione ² , ansia ³ , irritabilità, stato confusionale, idea suicida
Raro	aggressione, allucinazione, disturbo dell'adattamento, umore alterato, sonnambulismo
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea, capogiro, sonnolenza
Non comune	alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria, parestesia, ipertonia, sonno di cattiva qualità
Patologie vascolari	
Non comune	ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	dispnea, ipertrofia delle tonsille
Patologie gastrointestinali	
Comune	nausea, diarrea, flatulenza, dolore addominale ⁴ , vomito
Non comune	stipsi, fastidio addominale ⁵ , distensione addominale, dispepsia, feci molli ⁶ , disturbo della motilità gastrointestinale ⁷
Raro	tenesmo rettale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	eruzione cutanea ⁸

Frequenza	Reazioni avverse
Non comune	prurito
Raro	dermatite allergica, rosacea
Non nota	necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	mialgia, artralgia
Raro	dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	
Raro	lesione renale acuta, patologia renale, calcolo urinario, nefrolitiasi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	stanchezza
Non comune	astenia, malessere
Raro	dolore toracico, brividi, dolore, sete
Esami diagnostici	
Comune	alanina aminotransferasi aumentata ⁹
Non comune	lipasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, amilasi aumentata, emoglobina diminuita
Raro	creatinfosfochinasi ematica aumentata

¹insonnia include: insonnia, insonnia iniziale e disturbo del sonno

²depressione include: depressione, umore depresso, depressione maggiore e disturbo depressivo persistente

³ansia include: ansia e disturbo d'ansia generalizzata

⁴dolore addominale include: dolore addominale e dolore addominale superiore

⁵fastidio addominale include: fastidio addominale e fastidio epigastrico

⁶feci molli include: feci molli e feci anormali

⁷disturbo della motilità gastrointestinale include: disturbo della motilità gastrointestinale e defecazioni frequenti

⁸eruzione cutanea include: eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare e orticarioide

⁹alanina aminotransferasi aumentata include: alanina aminotransferasi aumentata e traumatismo epatocellulare

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati segnalati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs)

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), come la necrolisi epidermica tossica (TEN), associate a regimi di trattamento contenenti doravirina (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico (IMPAACT 2014 (Protocollo 027)), in aperto, è stata valutata la sicurezza di doravirina come componente di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fino alla 48^a settimana su 45 pazienti pediatrici, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con infezione da HIV-1, con soppressione virologica o *naïve* al trattamento. Il profilo di sicurezza nei soggetti pediatrici è stato simile a quello negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione indesiderata sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni sui potenziali segni e sintomi acuti di sovradosaggio con doravirina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, codice ATC: J05AG06

Meccanismo d'azione

Doravirina è un piridinone con funzione di inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa dell'HIV-1 che inibisce la replicazione dell'HIV-1 mediante inibizione non competitiva della trascrittasi inversa (RT) dell'HIV-1. Doravirina non inibisce le DNA polimerasi α e β cellulari umane e la DNA polimerasi γ mitocondriale.

Attività antivirale in coltura cellulare

Doravirina ha dimostrato un valore EC_{50} di $12,0 \pm 4,4$ nM contro ceppi di laboratorio HIV-1 wild-type quando testata in presenza del 100 % di siero umano normale, utilizzando cellule reporter MT4-GFP. Doravirina ha dimostrato attività antivirale nei confronti della maggior parte degli isolati primari di HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) con valori di EC_{50} compresi tra 1,2 nM e 10,0 nM.

Attività antivirale in associazione ad altri medicinali antivirali per l'HIV

L'attività antivirale di doravirina non era antagonistica quando associata con gli NNRTI delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina o rilpivirina, con gli NRTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir disoproxil o zidovudina, con gli inibitori della proteasi darunavir o indinavir, con l'inibitore della fusione enfuvirtide, con l'antagonista del co-recettore CCR5 maraviroc o con l'inibitore dell'integrasi raltegravir.

Resistenza

In coltura cellulare

Sono stati selezionati ceppi resistenti a doravirina in coltura cellulare a partire da HIV-1 wild-type di varie origini e vari sottotipi, nonché da HIV-1 resistente agli NNRTI. Le sostituzioni di aminoacidi emerse, osservate nella RT, includevano: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F. Le sostituzioni V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L e Y318F hanno provocato riduzioni della sensibilità a doravirina da 3,4 a 70 volte. Y318F in associazione a V106A, V106M, V108I o F227C ha provocato maggiori riduzioni della sensibilità a doravirina rispetto a Y318F da solo, che ha provocato una riduzione della sensibilità a doravirina di 10 volte. Nello studio *in vitro* non sono state selezionate mutazioni comuni di resistenza agli NNRTI (K103N, Y181C). La V106A (con un *fold change* di circa 19) si è manifestata come sostituzione iniziale nel sottotipo B del virus, e la V106A o M nel sottotipo A e C del virus. Successivamente sono emerse le sostituzioni F227(L/C/V) o L234I in aggiunta alle sostituzioni V106 (doppi mutanti con un *fold change* > 100).

Negli studi clinici

Soggetti adulti naïve al trattamento

Gli studi di Fase 3, DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD, includevano pazienti non trattati in precedenza (n = 747) in cui le seguenti sostituzioni degli NNRTI erano parte dei criteri di esclusione: 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.

La resistenza *de novo*, di seguito riportata, è stata osservata nel sottogruppo per l'analisi di resistenza (soggetti con HIV-1 RNA superiore a 400 copie/mL al fallimento virologico o all'interruzione precoce dello studio e con dati sulla resistenza).

Tabella 3: Sviluppo della resistenza fino alla 96^a settimana nella popolazione in studio secondo l'analisi del protocollo definito al fallimento virologico + all'interruzione precoce

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV + r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Genotipo effettuato con successo, n	15	18	32	33
Resistenza genotipica a				
DOR o controllo (DRV o EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Struttura NRTI	2**	0	6	5
M184I/V da solo	2	0	4	4
K65R da solo	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1

*NRTI nel braccio DOR: FTC/TDF (333) o ABC/3TC (50); NRTI nel braccio DRV+r: FTC/TDF (335) o ABC/3TC (48)
**I soggetti hanno ricevuto FTC/TDF
ABC = abacavir; FTC = emtricitabina; DRV = darunavir; r = ritonavir

Le sostituzioni di resistenza associate a doravirina emerse nella RT includevano una o più delle seguenti: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R e Y318Y/F.

Soggetti adulti con soppressione virologica

Lo studio DRIVE-SHIFT ha incluso pazienti con soppressione virologica (N = 670) senza anamnesi di fallimento del trattamento (vedere paragrafo "Esperienza clinica"). Un'assenza documentata di resistenza genotipica (prima di iniziare la prima terapia) a doravirina, lamivudina e tenofovir è stata parte dei criteri di inclusione per i pazienti che passavano da un regime a base di PI o INI. Le sostituzioni NNRTI di esclusione sono state quelle sopra elencate (studi DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD), ad eccezione delle sostituzioni RT K103N, G190A e Y181C (accettate nello studio DRIVE-SHIFT). La documentazione dell'analisi genotipica della resistenza pretrattamento non è stata richiesta per i pazienti che passavano da un regime a base di NNRTI.

Nello studio clinico DRIVE-SHIFT, nessun soggetto ha sviluppato resistenza genotipica o fenotipica a DOR, 3TC o TDF durante le 48 settimane iniziali (passaggio immediato, N = 447) o le 24 settimane (passaggio ritardato, N = 209) di trattamento con DOR/3TC/TDF. Un soggetto ha sviluppato la mutazione RT M184M/I e resistenza fenotipica a 3TC e FTC durante il trattamento con il regime al basale. Nessuno dei 24 soggetti (11 nel gruppo di passaggio immediato, 13 nel gruppo di passaggio ritardato) con mutazioni NNRTI al basale (RT K103N, G190A o Y181C) ha presentato fallimento virologico fino alla 48^a settimana o al momento dell'interruzione del trattamento.

Soggetti pediatrici

Nello studio clinico IMPAACT 2014 (Protocollo 027), nessun soggetto con soppressione virologica, al basale, ha soddisfatto i criteri per l'analisi di resistenza. Per lo sviluppo di resistenza è stato valutato un soggetto *naïve* al trattamento che ha soddisfatto i criteri di fallimento virologico stabiliti dal protocollo (definiti come 2 risultati consecutivi del test HIV-1 RNA plasmatico ≥ 200 copie/mL alla 24^a settimana o dopo la 24^a settimana); non è stata rilevata alcuna comparsa di resistenza genotipica o fenotipica a doravirina.

Resistenza crociata

Doravirina è stata valutata in un numero limitato di pazienti con resistenza agli NNRTI (K103N n = 7, G190A n = 1); alla 48^a settimana tutti i pazienti presentavano una soppressione virologica < 40 copie/mL. Non è stato definito un breakpoint per una riduzione della sensibilità, conseguente a varie sostituzioni a carico degli NNRTI, che sia correlato a una riduzione dell'efficacia clinica.

I ceppi di laboratorio dell'HIV-1 che ospitano le comuni mutazioni associate a NNRTI K103N, Y181C o le sostituzioni K103N/Y181C nella RT presentano una riduzione della sensibilità a doravirina di 3 volte inferiore rispetto al virus wild-type, quando valutati in presenza del 100 % di siero normale umano. Negli studi *in vitro* doravirina è stata in grado di sopprimere le seguenti sostituzioni associate agli NNRTI: K103N, Y181C e G190A a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Un gruppo di 96 diversi isolati clinici contenenti mutazioni associate agli NNRTI è stato valutato per la sensibilità a doravirina in presenza del 10 % di siero bovino fetale. Gli isolati clinici che contengono la sostituzione Y188L o le sostituzioni V106 in associazione a A98G, H221Y, P225H, F227C o Y318F hanno evidenziato una ridotta sensibilità a doravirina di 100 volte superiore. Le altre sostituzioni associate agli NNRTI stabilite hanno determinato un *fold change* pari a 5-10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Non è nota la rilevanza clinica di una riduzione della sensibilità di 5-10 volte.

Le sostituzioni associate alla resistenza a doravirina emerse durante il trattamento possono conferire resistenza crociata a efavirenz, rilpivirina, nevirapina ed etravirina. Degli 8 soggetti che hanno sviluppato livelli elevati di resistenza a doravirina negli studi registrativi, 6 soggetti hanno sviluppato resistenza fenotipica a EFV e nevirapina, 3 soggetti a rilpivirina e 3 soggetti hanno sviluppato resistenza parziale a etravirina sulla base del test *Monogram Phenosense*.

Esperienza clinica

Soggetti adulti naïve al trattamento

L'efficacia di doravirina si basa sull'analisi dei dati raccolti nell'arco di 96 settimane in due studi clinici di Fase 3, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, con controllo attivo (DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD) in soggetti con infezione da HIV-1 *naïve* al trattamento antiretrovirale (n = 1.494). Per le sostituzioni associate agli NNRTI che erano parte dei criteri di esclusione, fare riferimento al paragrafo "Resistenza".

Nello studio DRIVE-FORWARD, 766 soggetti sono stati randomizzati a ricevere almeno 1 dose di doravirina 100 mg o darunavir + ritonavir 800+100 mg una volta al giorno, ciascuno in associazione a emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC) selezionati dallo sperimentatore. Al basale, l'età mediana dei soggetti è stata di 33 anni (intervallo 18-69 anni), l'86 % aveva una conta di cellule T CD4⁺ > 200 cellule/mm³, l'84 % era di sesso maschile, il 27 % era di razza non bianca, il 4 % aveva co-infezione da virus dell'epatite B e/o C, il 10 % aveva un'anamnesi di AIDS, il 20 % aveva HIV-1 RNA superiore a 100.000 copie/mL, il 13 % era trattato con ABC/3TC e l'87 % era trattato con FTC/TDF; tali caratteristiche erano simili nei gruppi di trattamento.

Nello studio DRIVE-AHEAD, 728 soggetti sono stati randomizzati a ricevere almeno 1 dose di doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) oppure efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) una volta al giorno. Al basale, l'età mediana dei soggetti è stata di 31 anni (intervallo 18-70 anni), l'85 % era di sesso maschile, il 52 %

era di razza non bianca, il 3 % aveva co-infezione da epatite B o C, il 14 % aveva un'anamnesi di AIDS, il 21 % aveva HIV-1 RNA > 100.000 copie/mL e il 12 % aveva una conta di cellule T CD4+ < 200 cellule/mm³; tali caratteristiche erano simili nei gruppi di trattamento.

Nella Tabella 4 sono riassunti i risultati degli studi DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD alla 48^a e 96^a settimana. I regimi a base di doravirina hanno dimostrato un'efficacia coerente tra fattori demografici e prognostici al basale.

Tabella 4: Risposta di efficacia (< 40 copie/mL, approccio *Snapshot*) negli studi registrativi

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV + r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48 ^a settimana	83 %	79 %	84 %	80 %
Differenza (IC 95 %)	4,2 % (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
96 ^a settimana*	72 % (N = 379)	64 % (N = 376)	76 % (N = 364)	73 % (N = 364)
Differenza (IC 95 %)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Risultato alla 48^a settimana (< 40 copie/mL) per fattori al basale				
HIV-1 RNA copie/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 %)
Conta CD4, cellule/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 %)
Terapia di base con gli NRTI				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Sottotipo virale				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Variazione media di CD4 rispetto al basale				
48 ^a settimana	193	186	198	188
96 ^a settimana	224	207	238	223

*Per la 96^a settimana, alcuni soggetti con HIV-1 RNA mancante sono stati esclusi dall'analisi.

Lo studio P007 è stato uno studio clinico di Fase 2b su soggetti adulti con infezione da HIV-1 *naïve* al trattamento antiretrovirale (n = 340). Nella Parte I, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere una delle 4 dosi di doravirina o EFV, ciascuna in associazione a FTC/TDF. Dopo la 24^a settimana, tutti i soggetti randomizzati a ricevere doravirina sono passati al trattamento con (o hanno proseguito il trattamento con) doravirina 100 mg. Altri soggetti sono stati randomizzati nella Parte II a ricevere doravirina 100 mg o EFV, ciascuno in associazione a FTC/TDF. In entrambe le parti dello studio clinico, doravirina ed EFV sono stati somministrati in cieco, mentre FTC/TDF sono stati somministrati in aperto.

Tabella 5: Risposta di efficacia alla 24^a settimana (approccio *Snapshot*)

	Doravirina 25 mg (N=40) n (%)	Doravirina 50 mg (N=43) n (%)	Doravirina 100 mg (N=42) n (%)	Doravirina 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
HIV-1 RNA < 40 copie/mL	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Differenze di trattamento[†] (IC 95 %)^{††}	16 (-4; 34)	10 (-10; 29)	6,6 (-13; 26)	16 (-3; 34)	
Variatione media di CD4 rispetto al basale (cellule/mm³)^{**}	154	113	134	141	121
[†] Un valore positivo che favorisce doravirina rispetto ad efavirenz ^{††} IC 95 % sono stati calcolati utilizzando il metodo di Miettinen e Nurminen con pesi proporzionali alla dimensione di ogni strato (screening HBV-1 RNA > 100.000 copie/mL o ≤ 100.000 copie/mL) ^{**} Approccio alla gestione dei dati mancanti: approccio al fallimento osservato (OF). La conta delle cellule CD4 al basale è stata riportata per i soggetti che hanno interrotto la terapia assegnata a causa della mancanza di efficacia. Nota: sia doravirina che efavirenz sono stati somministrati con emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF).					

Soggetti adulti con soppressione virologica

L'efficacia del passaggio da un regime al basale costituito da due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa in associazione a un PI potenziato con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenziato con cobicistat, o un NNRTI a DOR/3TC/TDF è stata valutata in uno studio randomizzato, in aperto (DRIVE-SHIFT), in adulti con infezione da HIV-1 e con soppressione virologica. I soggetti devono aver avuto soppressione virologica (HIV-1 RNA < 40 copie/mL) nel loro regime al basale per almeno 6 mesi prima dell'ingresso nello studio, senza anamnesi di fallimento virologico e assenza documentata di sostituzioni RT che conferiscono resistenza a doravirina, lamivudina e tenofovir (vedere paragrafo "Resistenza"). I soggetti sono stati randomizzati al passaggio a DOR/3TC/TDF al basale [N = 447, *Immediate Switch Group* (ISG)], o a rimanere nel loro regime al basale fino alla 24^a settimana, a questo punto sono passati a DOR/3TC/TDF [N = 223, *Delayed Switch Group* (DSG)]. Al basale, l'età mediana dei soggetti era di 43 anni, il 16 % era di sesso femminile e il 24 % era di razza non bianca.

Nello studio DRIVE-SHIFT un passaggio immediato a DOR/3TC/TDF alla 48^a settimana è stato dimostrato non inferiore rispetto al proseguimento del regime al basale alla 24^a settimana, come valutato dalla percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL. I risultati del trattamento sono mostrati nella Tabella 6. Nel confronto alla 24^a settimana dello studio sono stati osservati risultati coerenti in ciascun gruppo di trattamento.

Tabella 6: Risposta di efficacia (approccio *Snapshot*) nello studio DRIVE-SHIFT

Risultato	DOR/3TC/TDF una volta al giorno ISG 48^a settimana N = 447	Regime al basale DSG 24^a settimana N = 223
HIV-1 RNA < 40 copie/mL	90 %	93 %
ISG-DSG, Differenza (IC 95 %)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Percentuale (%) di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL per regime al basale ricevuto		
PI potenziato con ritonavir o cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potenziato con cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Percentuale (%) di soggetti con HIV-1 RNA < 40 copie/mL per conta di cellule T CD4⁺ al basale (cellule/mm³)		
< 200 cellule/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellule/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 copie/mL[†]	3 %	4 %
Nessun dato virologico entro la finestra temporale	8 %	3 %
Studio interrotto a causa di evento avverso (EA) o decesso [‡]	3 %	0
Studio interrotto per altre ragioni [§]	4 %	3 %
Nello studio ma dati mancanti nella finestra	0	0
*L'IC 95 % per la differenza di trattamento è stato calcolato usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati.		
[†] Comprende soggetti che hanno interrotto il trattamento dello studio o lo studio prima della 48 ^a settimana per l'ISG o prima della 24 ^a settimana per il DSG per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con HIV-1 RNA ≥ 40 copie/mL nella finestra della 48 ^a settimana per l'ISG e nella finestra della 24 ^a settimana per il DSG.		
[‡] Comprende soggetti che hanno interrotto il trattamento a causa di evento avverso (EA) o decesso se questo non ha determinato nessun dato virologico nel trattamento durante la finestra specificata.		
[§] Altre ragioni comprendono: perdita di follow-up, non conformità con il trattamento dello studio, decisione del medico, deviazione dal protocollo, rinuncia del soggetto.		
Regime al basale = PI potenziato con ritonavir o cobicistat (specificatamente atazanavir, darunavir o lopinavir), o elvitegravir potenziato con cobicistat o NNRTI (specificatamente efavirenz, nevirapina o rilpivirina), ciascuno somministrato con due NRTI.		

Interruzione a causa di eventi avversi

In un'analisi aggregata basata sui dati combinati ottenuti da due studi clinici su soggetti *naïve* al trattamento (P007 e DRIVE-AHEAD), è stata osservata una percentuale inferiore di soggetti che hanno interrotto il trattamento per un evento avverso entro la 48^a settimana nei gruppi combinati trattati con doravirina (100 mg) (2,8%) rispetto al gruppo di trattamento con EFV combinato (6,1%) (differenza tra trattamenti pari a -3,4%, valore p 0,012).

Popolazione pediatrica

L'efficacia di doravirina, quale componente dell'associazione con lamivudina e tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF), è stata valutata in uno studio (IMPAACT 2014 (Protocollo 027)), in aperto, a braccio singolo, su pazienti pediatrici con infezione da HIV-1, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni.

Al basale, l'età mediana dei soggetti era di 15 anni (intervallo: da 12 a 17), il 58 % erano di sesso femminile, il 78 % erano asiatici e il 22 % erano neri e la conta mediana delle cellule T CD4⁺ era di 713 cellule/mm³ (intervallo: da 84 a 1.397). Dopo il passaggio a DOR/3TC/TDF, alla 24^a settimana, il 95 % (41/43) dei soggetti con soppressione virologica ha continuato a presentare soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL), mentre alla 48^a settimana il 93 % (40/43) ha continuato a presentare soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con doravirina in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1). Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di doravirina è stata studiata in soggetti sani e in soggetti con infezione da HIV-1. La farmacocinetica di doravirina è simile nei soggetti sani e nei soggetti con infezione da HIV-1. Lo stato stazionario è stato generalmente raggiunto il giorno 2 con una somministrazione una volta al giorno, con tassi di accumulo da 1,2 a 1,4 per AUC₀₋₂₄, C_{max} e C₂₄. Di seguito sono riportati i dati relativi alla farmacocinetica di doravirina allo stato stazionario in seguito alla somministrazione di 100 mg una volta al giorno in soggetti con infezione da HIV-1, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

Parametro MG (% CV)	AUC ₀₋₂₄ µg•h/mL	C _{max} µg/mL	C ₂₄ µg/mL
Doravirina 100 mg una volta al giorno	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)
MG: media geometrica, % CV: coefficiente di variazione geometrico			

In seguito alla somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 2 ore dopo la somministrazione. Doravirina ha una biodisponibilità assoluta stimata approssimativamente di 64 % per la compressa da 100 mg.

Effetto del cibo sull'assorbimento orale

La somministrazione di una singola compressa di doravirina con un pasto ad alto contenuto di grassi in soggetti sani ha prodotto un aumento di doravirina del 16 % e del 36 %, rispettivamente, dei valori di AUC e di C₂₄, mentre la C_{max} non è stata significativamente modificata.

Distribuzione

Sulla base della somministrazione di una microdose per via endovenosa, il volume di distribuzione di doravirina è pari a 60,5 L. Doravirina si lega per circa il 76 % alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Sulla base dei dati *in vitro*, doravirina viene principalmente metabolizzata dal CYP3A.

Eliminazione

Doravirina ha un'emivita terminale (t_{1/2}) di circa 15 ore. Doravirina viene principalmente eliminata attraverso il metabolismo ossidativo mediato dal CYP3A4. L'escrezione biliare del medicinale non modificato può contribuire all'eliminazione di doravirina, ma tale via di eliminazione non è ritenuta significativa. L'escrezione del medicinale non modificato è minore attraverso l'escrezione urinaria.

Compromissione renale

L'escrezione renale di doravirina è minore. In uno studio che ha confrontato 8 soggetti con compromissione renale severa e 8 soggetti senza compromissione renale, l'esposizione alla dose singola di doravirina era del 31 % più elevata nei soggetti con compromissione renale severa. In un'analisi di farmacocinetica di popolazione che includeva soggetti con una CrCl tra 17 e 317 mL/min, la funzione renale non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di doravirina. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Doravirina non è stata studiata nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale o nei pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Doravirina è principalmente metabolizzata ed eliminata a livello epatico. Non è stata riscontrata una differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di doravirina in uno studio che ha confrontato 8 soggetti con compromissione epatica moderata (classificati con un punteggio di Child-Pugh B principalmente determinato da un aumento dei punteggi per encefalopatia e ascite) e 8 soggetti senza compromissione epatica. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Doravirina non è stata studiata in soggetti con compromissione epatica severa (punteggio di Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Le medie delle esposizioni a doravirina sono state simili in 54 pazienti pediatriche di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 35 kg, che, nello studio IMPAACT 2014 (Protocollo 027), avevano ricevuto doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil, rispetto agli adulti, dopo somministrazione di doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil (Tabella 7).

Tabella 7: Farmacocinetica di doravirina allo stato stazionario, a seguito della somministrazione di doravirina o doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil in pazienti pediatriche con infezione da HIV, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 35 kg

Parametro*	Doravirina [†]
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/mL)	16,4 (24)
C _{max} (µg/mL)	1,03 (16)
C ₂₄ (µg/mL)	0,379 (42)

*Presentato come media geometrica (% CV: coefficiente di variazione geometrico)
† Dall'analisi farmacocinetica di popolazione (n=54)
Abbreviazioni: AUC=area sotto la curva della concentrazione/tempo; C_{max}=concentrazione massima; C₂₄=concentrazione a 24 ore

Anziani

In uno studio clinico di Fase 1 o in un'analisi di farmacocinetica di popolazione, sebbene sia stato incluso un numero limitato di soggetti di età pari o superiore a 65 anni (n = 36), non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di doravirina in soggetti di almeno 65 anni di età rispetto a soggetti di età inferiore a 65 anni. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Sesso

Non sono state individuate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra uomini e donne per doravirina.

Razza

Non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti legate alla razza nella farmacocinetica di doravirina sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione relativa a doravirina in soggetti sani e con infezione da HIV-1.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Sono stati condotti studi sulla riproduzione, con la somministrazione orale di doravirina, in ratti e conigli ad esposizioni di circa 9 volte (ratti) e 8 volte (conigli) l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata nell'uomo (*recommended human dose*, RHD), senza effetti sullo sviluppo embrio-fetale (ratti e conigli) o pre/post-natale (ratti). Gli studi su femmine gravide di ratto e di coniglio hanno mostrato che doravirina viene trasferita al feto attraverso la placenta, con concentrazioni plasmatiche fetali fino al 40 % (conigli) e al 52 % (ratti) delle concentrazioni materne osservate al Giorno 20 di gestazione.

Doravirina era escreta nel latte dei ratti in allattamento dopo somministrazione orale, con concentrazioni nel latte di circa 1,5 volte le concentrazioni riscontrate nel plasma materno.

Cancerogenesi

Studi a lungo termine di cancerogenesi di doravirina per via orale sui topi e sui ratti non hanno evidenziato un potenziale cancerogeno ad esposizioni stimate fino a 6 volte (topi) e 7 volte (ratti) le esposizioni ottenute nell'uomo alla RHD.

Mutagenesi

Doravirina non è risultata genotossica in una batteria di test *in vitro* o *in vivo*.

Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità, sulla capacità di accoppiamento o sullo sviluppo embrionale precoce quando doravirina è stata somministrata nel ratto fino a 7 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica (E468)
Ipromellosa acetato succinato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)

Film di rivestimento

Cera carnauba (E903)
Ipromellosa (E464)
Lattosio monoidrato
Titanio diossido(E171)
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi
Dopo la prima apertura del flacone utilizzare entro 35 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del flacone vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola contiene un flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene ed essiccante in gel di silice.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- 1 flacone da 30 compresse rivestite con film
- 90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2018

Data del rinnovo più recente: 7 luglio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

5 settembre 2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.