

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pifeltro 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg доравирин (doravirine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 222 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяла, овална таблетка с размери 19,00 mm x 9,50 mm, с вдлъбнато релефно означение с логото на фирмата и "700" от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Pifeltro е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с телесно тегло поне 35 kg, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) без предишни или настоящи данни за резистентност към класа нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI) (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка 100 mg приета перорално веднъж дневно със или без храна.

Корекция на дозата

Ако Pifeltro се приема едновременно с рифабутин, трябва да се приема една таблетка Pifeltro 100 mg два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите) (вж. точка 4.5).

Не е направена оценка на едновременното приложение на доравирин с други умерени индуктори на CYP3A, но се очаква намаляване на концентрациите на доравирин. Ако не може да се избегне едновременното приложение с други умерени индуктори на CYP3A (напр. дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафцилин, модафинил, телотристат етил), една таблетка Pifeltro 100 mg трябва да се приема два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).

Пропуснатата доза

Ако пациентът пропусне доза Pifeltro в рамките на 12 часа от времето, в което обикновено го приема, то трябва да приеме Pifeltro възможно най-скоро и да се върне към обичайната схема на

приложение. Ако пациентът пропусне доза Pifeltro с повече от 12 часа, то тогава пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а вместо това да приеме следващата доза в обичайното време. Пациентът не трябва да приема 2 дози наведнъж.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата на доравирин при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата доравирин при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Доравирин не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест и не е проучван при пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата доравирин при пациенти с лека (Клас А по Child-Pugh) или умерена (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. Доравирин не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh). Не е известно дали експозицията на доравирин ще се увеличи при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Поради това се препоръчва повишено внимание в случаите, когато доравирин се прилага при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Pifeltro при деца на възраст под 12 години или с телесно тегло по-малко от 35 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Pifeltro трябва да се приема перорално, веднъж дневно със или без храна и таблетката да се гълта цяла (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение с лекарствени продукти, които са силни индуктори на ензима цитохром P450 CYP3A е противопоказано, тъй като се очакват значими понижения в плазмените концентрации на доравирин, което може да намали ефективността на Pifeltro (вж. точки 4.4 и 4.5). Тези лекарствени продукти включват, без да се ограничават до следните:

- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин
- рифампицин, рифапентин
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)
- митотан
- ензалутамид
- лумакафтор

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NNRTI субституции и употреба на доравирин

Доравирин не е оценяван при пациенти с предишен вирусологичен неуспех към която и да е друга антиретровирусна терапия. Мутациите, свързани с NNRTI, установени при скрининга са част от изключващите критерии при проучвания Фаза 2b/3. Не е установена гранична стойност за намалена чувствителност, в резултат от различните NNRTI субституции, която да се свързва с намаляване на клиничната ефикасност (вж. точка 5.1). Няма достатъчно клинични

данни в подкрепа на употребата на доравирин при пациенти, инфектирани с HIV-1 с доказана резистентност към класа NNRTI.

Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS)/токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN), са съобщавани по време на постмаркетинговия опит със схеми на приложение, съдържащи доравирин (вж. точка 4.8). При предписване на лекарството, пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат внимателно наблюдавани за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, насочващи към такива реакции, схемите на приложение, съдържащи доравирин, трябва незабавно да бъдат прекратени и да се обмисли алтернативно лечение (според случая). Клиничното състояние трябва да се наблюдава внимателно и да се започне подходяща терапия. Ако при пациента се е развила сериозна реакция като TEN, при използването на схеми на приложение, съдържащи доравирин, лечението със схеми на приложение, съдържащи доравирин не трябва да се възобновява в никакъв случай при този пациент.

Употреба с индуктори на CYP3A

Трябва да се внимава при предписване на доравирин с лекарствени продукти, които може да понижат експозицията на доравирин (вж. точки 4.3 и 4.5).

Синдром на имунна реактивация

Съобщава се за синдром на имунна реактивация при пациенти, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия. През първоначалната фаза на комбинираната антиретровирусна терапия пациенти, чиято имунна система реагира на лечението, може да развият възпалителен отговор към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (от рода на инфекция с *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP), или туберкулоза), което може да наложи допълнителна оценка и лечение.

Съобщени са автоимунни нарушения (като болест на Graves, автоимунен хепатит, полимиозит или синдром на Guillain-Barré), които се проявяват в случай на имунна реактивация; времето до тяхното начало обаче е променливо и могат да възникнат много месеци след започване на лечението.

Лактоза

Таблетката съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху доравирин

Доравирин се метаболизира основно от CYP3A и се очаква лекарствените продукти, които индуцират или инхибират CYP3A да окажат влияние върху клирънса на доравирин (вж. точка 5.2). Доравирин не трябва да се приема едновременно с лекарствени продукти, които са силни индуктори на ензима CYP3A, тъй като се очаква да настъпят значими понижения в плазмените концентрации на доравирин, което може да намали ефективността на доравирин (вж. точки 4.3 и 5.2).

Едновременното приложение с умерения индуктор на CYP3A рифабутин намалява концентрациите на доравирин (вж. Таблица 1). Когато доравирин се приема едновременно с

рифабутин, дозата доравирин трябва да се увеличи на 100 mg два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите) (вж. точка 4.2).

Не е направена оценка на едновременното приложение на доравирин с други умерени индуктори на CYP3A, но се очаква намаляване на концентрациите на доравирин. Ако не може да се избегне едновременното приложение с други умерени индуктори на CYP3A (напр. дабрафениб, лезинурад, бозентан, тиоридазин, нафцилин, модафинил, телотристан етил), дозата доравирин трябва да се увеличи на 100 mg два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите) (вж. точка 4.2).

Едновременното приложение на доравирин и лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A може да доведе до повишени плазмени концентрации на доравирин. Не се налага обаче корекция на дозата, когато доравирин се приема едновременно с CYP3A инхибитори.

Влияние на доравирин върху други лекарствени продукти

Малко вероятно е доравирин като еднократна дневна доза 100 mg да има клинично значим ефект върху плазмените концентрации на лекарствени продукти, чиято абсорбция и/или елиминиране са зависими от транспортните протеини, или които се метаболизират чрез CYP ензими.

Въпреки това, едновременното приложение на доравирин и чувствителния CYP3A субстрат мидазолам води до 18 % намаление в експозицията на мидазолам, което предполага, че доравирин може да бъде слаб индуктор на CYP3A. Следователно е нужно повишено внимание, когато доравирин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са чувствителни CYP3A субстрати, които също така са с тесен терапевтичен прозорец (напр. такролимус и сиролимус).

Таблица на взаимодействия

Таблица 1 показва установените и други потенциални взаимодействия на лекарствени продукти с доравирин без да е изчерпателна (повишението е отбелязано с “↑”, намалението е отбелязано с “↓”, а липсата на промяна с “↔”).

Таблица 1: Взаимодействия на доравирин с други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
Средства, намаляващи киселинността		
антиацид (перорална суспензия на алуминиев и магнезиев хидроксид) (20 ml SD, доравирин 100 mg SD)	↔ доравирин AUC 1,01 (0,92, 1,11) C _{max} 0,86 (0,74, 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94, 1,12)	Не се налага корекция на дозата.
пантопразол (40 mg QD, доравирин 100 mg SD)	↓ доравирин AUC 0,83 (0,76, 0,91) C _{max} 0,88 (0,76, 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77, 0,92)	Не се налага корекция на дозата.
омепразол	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин	Не се налага корекция на дозата.
Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим		

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
лизиноприл	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ лизиноприл	Не се налага корекция на дозата.
Антиандрогени		
ензалутамид	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано.
Антибиотици		
нафцилин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се приема една таблетка доравирин два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).
Антиконвулсанти		
карбамазепин окскарбазепин фенобарбитал фенитоин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано.
Антидиабетни средства		
метформин (1 000 mg SD, доравирин 100 mg QD)	↔ метформин AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,94 (0,86, 1,03)	Не се налага корекция на дозата.
канаглифлозин лираглутид ситаглиптин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ канаглифлозин ↔ лираглутид ↔ ситаглиптин	Не се налага корекция на дозата.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
Антидиарични средства		
телотристат етил	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се приема една таблетка доравирин два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).
Урикозурични средства и антиподагрозни средства		
лезинурад	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се приема една таблетка доравирин два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).
Антимикобактериални средства		
Единична доза рифампицин (600 mg SD, доравирин 100 mg SD)	↔ доравирин AUC 0,91 (0,78, 1,06) C _{max} 1,40 (1,21, 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80, 1,01)	Едновременното приложение е противопоказано.
Многократна доза рифампицин (600 mg QD, доравирин 100 mg SD)	↓ доравирин AUC 0,12 (0,10, 0,15) C _{max} 0,43 (0,35, 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02, 0,04) (Индукция на CYP3A)	
рифапентин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано.
рифабутин (300 mg QD, доравирин 100 mg SD)	↓ доравирин AUC 0,50 (0,45, 0,55) C _{max} 0,99 (0,85, 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28, 0,35) (Индукция на CYP3A)	Ако доравирин се прилага едновременно с рифабутин, дозата доравирин трябва да се увеличи на 100 mg два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
Антинеопластични средства		
митотан	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано.
Антипсихотици		
тиоридазин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се приема една таблетка доравирин два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).
Азолови противогъбични средства		
кетоназол (400 mg QD, доравирин 100 mg SD)	↑ доравирин AUC 3,06 (2,85, 3,29) C _{max} 1,25 (1,05, 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54, 2,98) (Инхибиране на CYP3A)	Не се налага корекция на дозата.
флуконазол итраконазол позаконазол вориконазол	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на CYP3A4)	Не се налага корекция на дозата.
Блокери на калциевите канали		
дилтиазем верапамил	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на CYP3A)	Не се налага корекция на дозата.
Средства за лечение на кистозна фиброза		
лумакафтор	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
Ендотелин рецепторни антагонисти		
бозентан	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се приема една таблетка доравирин два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).
Антивирусни средства за хепатит С		
елбасвир + grazoprevir (50 mg елбасвир QD + 200 mg grazoprevir QD, доравирин 100 mg QD)	↑ доравирин AUC 1,56 (1,45, 1,68) C_{max} 1,41 (1,25, 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45, 1,79) (Инхибиране на CYP3A) ↔ елбасвир AUC 0,96 (0,90, 1,02) C_{max} 0,96 (0,91, 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89, 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94, 1,23) C_{max} 1,22 (1,01, 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83, 0,96)	Не се налага корекция на дозата.
ледипасвир + софосбувир (90 mg ледипасвир SD + 400 mg софосбувир SD, доравирин 100 mg SD)	↑ доравирин AUC 1,15 (1,07, 1,24) C_{max} 1,11 (0,97, 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13, 1,36) ↔ ледипасвир AUC 0,92 (0,80, 1,06) C_{max} 0,91 (0,80, 1,02) ↔ софосбувир 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)	Не се налага корекция на дозата.
софосбувир/велпатасвир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин	Не се налага корекция на дозата.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
софосбувир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин	Не се налага корекция на дозата.
даклатасвир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин	Не се налага корекция на дозата.
омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир +/- ритонавир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на CYP3A от ритонавир)	Не се налага корекция на дозата.
дазабувир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин	Не се налага корекция на дозата.
глекапревир, пибрентасвир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на CYP3A)	Не се налага корекция на дозата.
рибавирин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин	Не се налага корекция на дозата.
Растителни добавки		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукциране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
HIV антивирусни средства		
Фузионни и CCR5 инхибитори		
енфувиртид	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин ↔ енфувиртид	Не се налага корекция на дозата.
маравирук	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин ↔ маравирук	Не се налага корекция на дозата.
Протеазни инхибитори (PIs)		
усилени с ритонавир [†] PIs (атазанавир, дарунавир, фозампренавир, индинавир, лопинавир, саквинавир, типранавир)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на CYP3A) ↔ усилен PIs	Не се налага корекция на дозата.
усилени с кобицистат PIs (дарунавир, атаканавир)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на CYP3A) ↔ усилен PIs	Не се налага корекция на дозата.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
Интегразни инхибитори		
долутегравир (50 mg QD, доравирин 200 mg QD)	↔ доравирин AUC 1,00 (0,89, 1,12) C _{max} 1,06 (0,88, 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88, 1,09) ↑ долутегравир AUC 1,36 (1,15, 1,62) C _{max} 1,43 (1,20, 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06, 1,53) (Инхибиране на BCRP)	Не се налага корекция на дозата.
ралтегравир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин ↔ ралтегравир	Не се налага корекция на дозата.
ритонавир [†] - усилен елвитегравир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ доравирин (CYP3A инхибиране) ↔ елвитегравир	Не се налага корекция на дозата.
кобицистат - усилен елвитегравир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ доравирин (CYP3A инхибиране) ↔ елвитегравир	Не се налага корекция на дозата.
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)		
тенофовир дизопростил (245 mg QD, доравирин 100 mg SD)	↔ доравирин AUC 0,95 (0,80, 1,12) C _{max} 0,80 (0,64, 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78, 1,12)	Не се налага корекция на дозата.
ламивудин + тенофовир дизопростил (300 mg ламивудин SD + 245 mg тенофовир дизопростил SD, доравирин 100 mg SD)	↔ доравирин AUC 0,96 (0,87, 1,06) C _{max} 0,97 (0,88, 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83, 1,06) ↔ ламивудин AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,92 (0,81, 1,05) ↔ тенофовир AUC 1,11 (0,97, 1,28) C _{max} 1,17 (0,96, 1,42)	Не се налага корекция на дозата.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
абакавир	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин ↔ абакавир	Не се налага корекция на дозата.
емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин ↔ емтрицитабин	Не се налага корекция на дозата.
тенофовир алафенамид	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин ↔ тенофовир алафенамид	Не се налага корекция на дозата.
Имуносупресори		
такролимус сиролимус	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ доравирин ↓ такролимус, сиरोлимус (Индукция на CYP3A)	Проследете плазмените концентрации на такролимус и сиरोлимус, тъй като може да се наложи корекция на дозата на тези средства.
Киназни инхибитори		
дабрафениб	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се приема една таблетка доравирин два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).
Опиоидни аналгетици		
метадон 20-200 mg QD индивидуализирана доза, доравирин 100 mg QD	↓ доравирин AUC 0,74 (0,61, 0,90) C _{max} 0,76 (0,63, 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63, 1,03) ↔ R- метадон AUC 0,95 (0,90, 1,01) C _{max} 0,98 (0,93, 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88, 1,03) ↔ S- метадон AUC 0,98 (0,90, 1,06) C _{max} 0,97 (0,91, 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86, 1,10)	Не се налага корекция на дозата.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
бупренорфин налуксон	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ бупренорфин ↔ налуксон	Не се налага корекция на дозата.
Перорални контрацептиви		
0,03 mg етинил естрадиол/0,15 mg левоноргестрел SD, доравирин 100 mg QD	↔ етинил естрадиол AUC 0,98 (0,94, 1,03) C _{max} 0,83 (0,80, 0,87) ↑ левоноргестрел AUC 1,21 (1,14, 1,28) C _{max} 0,96 (0,88, 1,05)	Не се налага корекция на дозата.
норгестимат/етинилестрадиол	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ норгестимат/етинил естрадиол	Не се налага корекция на дозата.
Фармакокинетични енхансери		
ритонавир (100 mg BID, доравирин 50 mg SD)	↑ доравирин AUC 3,54 (3,04, 4,11) C _{max} 1,31 (1,17, 1,46) C ₂₄ 2,91 (2,33, 3,62) (Инхибиране на CYP3A)	Не се налага корекция на дозата.
кобицистат	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ доравирин (Инхибиране на CYP3A)	Не се налага корекция на дозата.
Психостимуланти		
модафинил	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ доравирин (Индукция на CYP3A)	Трябва да се избягва едновременно приложение. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се приема една таблетка доравирин два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти Съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI)*	Препоръки относно едновременното приложение с доравирин
Седативни/Хипнотични средства		
мидазолам (2 mg SD, доравирин 120 mg QD)	↓ мидазолам AUC 0,82 (0,70, 0,97) C _{max} 1,02 (0,81, 1,28)	Не се налага корекция на дозата.
Статини		
аторвастатин (20 mg SD, доравирин 100 mg QD)	↔ аторвастатин AUC 0,98 (0,90, 1,06) C _{max} 0,67 (0,52, 0,85)	Не се налага корекция на дозата.
розувастатин симвастатин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ розувастатин ↔ симвастатин	Не се налага корекция на дозата.
↑ = повишаване, ↓ = намаляване, ↔ = без промяна CI = доверителен интервал; SD = единична доза; QD = веднъж дневно; BID = два пъти дневно *AUC _{0-∞} при единична доза, AUC ₀₋₂₄ при прием веднъж дневно. †Взаимодействието е оценено само с ритонавир.		

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на доравирин при бременни жени.

Регистър на бременност при антиретровирусно лечение

За проследяване на последствията при майката и фетуса при пациентки с експозиция на антиретровирусни лекарствени продукти по време на бременност е създаден регистър на бременност при антиретровирусно лечение (Antiretroviral Pregnancy Registry). Към лекарите е отправена молба да регистрират пациентките в този регистър.

Проучванията при животни с доравирин не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на доравирин по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали доравирин се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични /токсикологични данни при животни показват екскреция на доравирин в млякото (вж. точка 5.3).

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на доравирин върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на доравирин върху фертилитета при нива на експозиция, по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pifeltro повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с доравирин са съобщени случаи на умора, замаяност и сънливост (вж. точка 4.8). Това трябва да се има предвид при оценка на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В клинични изпитвания Фаза 3 с доравирин плюс 2 нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене (4 %) и главоболие (3 %).

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции с доравирин плюс 2 NRTI от клинични изпитвания Фаза 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT и DRIVE AHEAD) и постмаркетинговия опит са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции, свързани с доравирин в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти

Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Редки	пустулозен обрив
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	хипофосфатемия
Редки	хипомагнезиемия
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, безсъние ¹
Нечести	кошмари, депресия ² , тревожност ³ , раздразнителност, състояние на обърканост, суицидни мисли
Редки	агресия, халюцинации, нарушение на адаптацията, промяна на настроението, сомнамбулизъм
Нарушения на нервната система	
Чести	главоболие, замаяност, сънливост
Нечести	нарушение на вниманието, увреждане на паметта, парестезия, хипертонус, лошо качество на съня
Съдови нарушения	
Нечести	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	диспнея, тонзиларна хипертрофия
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	гадене, диария, флатуленция, коремна болка ⁴ , повръщане
Нечести	запек, абдоминален дискомфорт ⁵ , раздуване на корема, диспепсия, меки изпражнения ⁶ ,

Честота	Нежелани реакции
	нарушение на стомашно-чревния мотилитет ⁷
Редки	ректален тенезъм
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	обрив ⁸
Нечести	пруритус
Редки	алергичен дерматит, розацея
С неизвестна честота	токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	миалгия, артралгия
Редки	мускулно-скелетна болка
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Редки	остро бъбречно увреждане, бъбречно нарушение, уролитиаза, нефролитиаза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора
Нечести	астения, неразположение
Редки	гърдна болка, втрисане, болка, жажда
Изследвания	
Чести	повишена аланин аминотрансфераза ⁹
Нечести	повишена липаза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена амилаза, понижен хемоглобин
Редки	повишена креатинфосфокиназа в кръвта
¹ безсъние включва: безсъние, трудно заспиване и нарушение на съня ² депресия включва: депресия, депресивно настроение, голяма депресия и персистиращо депресивно разстройство ³ тревожност включва: тревожност и генерализирано тревожно разстройство ⁴ коремна болка включва: коремна болка и болка в горната част на корема ⁵ абдоминален дискомфорт включва: абдоминален дискомфорт и дискомфорт в епигастриума ⁶ меки изпражнения включват: меки изпражнения и необичайни изпражнения ⁷ нарушение на стомашно-чревния мотилитет включва: нарушение на стомашно-чревния мотилитет и чести изхождания ⁸ обрив включва: обрив, макулозен обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив и уртикария ⁹ повишена аланин аминотрансфераза включва: повишена аланин аминотрансфераза и хепатоцелуларно увреждане	

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е променливо и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), като токсична епидермална некролиза (TEN), са съобщени във връзка с приложение на схеми на лечение, съдържащи доравирин (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността на доравирин като компонент на доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил е оценена при 45 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти с вирусна супресия или нелекувани педиатрични пациенти от 12 до по-малко от 18 години до Седмица 48 в отворено изпитване (IMRAAST 2014 (Протокол 027)). Профилът на безопасност при педиатрични участници е сходен на този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма информация за потенциално остри симптоми и признаци на предозиране с доравирин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, АТС код: J05AG06

Механизъм на действие

Доравирин е пиридинов нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI) на HIV-1 и инхибира HIV-1 репликацията посредством неконкурентно инхибиране на обратната транскриптаза (RT) на HIV-1. Доравирин не инхибира клетъчните ДНК полимерази α , β и митохондриалната ДНК полимераза γ при хората.

Антивирусна активност в клетъчна култура

Доравирин показва EC_{50} стойност от $12,0 \pm 4,4$ nM срещу див тип лабораторни щамове на HIV-1, при провеждане на тестове в присъствието на 100 % нормален човешки серум, използвайки за гостоприемник MT4-GFP клетки. Доравирин показва антивирусна активност срещу широк панел от първични изолати на HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) с EC_{50} стойности в диапазона от 1,2 nM до 10,0 nM.

Антивирусна активност в комбинация с други HIV антивирусни лекарствени продукти

Антивирусната активност на доравирин не проявява антагонизъм когато е комбинирана с NNRTI делавирдин, ефавиренц, етравирин, невирапин или рилпавирин; NRTI абакавир, диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир дизопроксил или зидовудин; PI дарунавир или индинавир; фузионния инхибитор енфувиртид; CCR5 корецепторния антагонист маравирок или интегразния инхибитор ралтегравир.

Резистентност

В клетъчна култура

Селектирани са резистентни на доравирин щамове в клетъчна култура, започвайки от див тип HIV-1 от различен произход и подтипове, както и NNRTI-резистентен HIV-1. Наблюдаваните възникнали субституции на аминокиселини в обратната транскриптаза включват: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L и Y318F.

Субституциите V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L и Y318F допринасят за 3,4 пъти до 70 пъти намаляване на чувствителността към доравирин. Y318F в комбинация с V106A, V106M, V108I или F227C допринася за по-голямо намаляване на чувствителността към доравирин отколкото субституцията Y318F самостоятелно, което води до 10-кратно намаляване на чувствителността към доравирин. Честите мутации, обуславящи резистентност към NNRTI (K103N, Y181C), не са селектирани в *in vitro* проучването. V106A (която води до около 19-кратна промяна) се появява като първоначална субституция при вирус подтип В, а V106A или М при вирус подтип А и С. Впоследствие възниква и F227 (L/C/V) или L234I в допълнение към V106 субституциите (двойни мутанти, които водят до повече от 100-кратна промяна).

В клинични изпитвания

Нелекувани възрастни участници

В проучванията DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD Фаза 3, са включени нелекувани преди това пациенти (n = 747), където следните NNRTI субституции са част от изключващите критерии: 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.

Наблюдавана е следната новопоявила се резистентност в подгрупата за анализ на резистентността (участници с HIV-1 РНК повече от 400 копия на ml с вирусологичен неуспех или от ранно прекратяване на участие в проучването и с данни за резистентност).

Таблица 3: Развитие на резистентност до Седмица 96 при популация с дефиниран по протокол вирусологичен неуспех (PDVF популация) + популация с преждевременно прекъсване на участие в изпитването (early D/C популация)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTI* (383)	DRV+ r + NRTI* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Успешен генотип, n	15	18	32	33
Генотипна резистентност към				
DOR или контрола (DRV или EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
NRTI основа	2 [†]	0	6	5
Само M184I/V	2	0	4	4
Само K65R	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTI в DOR рамото: FTC/TDF (333) или ABC/3TC (50); NRTI в DRV+r рамото: FTC/TDF (335) или ABC/3TC (48)				
[†] Участници, получаващи FTC/TDF				
ABC = абакавир; FTC = емтрицитабин; DRV = дарунавир; r = ритонавир				

Новопоявилите се субституции, свързани с резистентност към доравирин в обратната транскриптаза, включват една или повече от следните мутации: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R и Y318Y/F.

Възрастни участници с вирусна супресия

DRIVE-SHIFT проучването включва пациенти с вирусна супресия (N=670) без анамнеза за неуспех на лечението (вж. точка “Клиничен опит”). Документираната липса на генотипна резистентност (преди започване на първо лечение) към доравирин, ламивудин и тенофовир е част от критериите за включване на пациенти, които са преминали от схеми, основани на протеазни (PI) или интегразни (INI) инхибитори. NNRTI субституциите, които са част от критериите за изключване са изброените по-горе (DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD), с

изключение на RT субституциите K103N, G190A и Y181C (приети в DRIVE-SHIFT). Документиране на генотипната резистентност преди лечението не се изисква за пациенти, които са преминали от схема, основана на NNRTI.

При клиничното изпитване DRIVE-SHIFT няма участници, които развиват генотипна или фенотипна резистентност към DOR, 3TC или TDF по време на първите 48-седмици (незабавно преминаване, N=447) или на Седмица 24 от лечението с DOR/3TC/TDF (отложено преминаване, N=209). Един участник развива RT M184M/I мутация и фенотипна резистентност към 3TC и FTC по време на лечението със схемата на изходно ниво. Нито един от 24-те участници (11 в групата с незабавно преминаване, 13 в групата с отложено преминаване) с NNRTI мутации на изходно ниво (RT K103N, G190A или Y181C) не е претърпял вирусологичен неуспех през Седмица 48 или при прекратяване.

Педиатрични участници

При клиничното изпитване IMPAACT 2014 (Протокол 027) няма участници с вирусна супресия на изходно ниво, които да отговарят на критериите за анализ за резистентност. Един нелекуван участник, който отговаря на дефинирания по протокол критерий вирусологичен неуспех (определен като 2 последователни резултата ≥ 200 копия/ml от изследване за плазмена HIV-1 RNA на или след Седмица 24), е оценен за развитие на резистентност; не е установена поява на генотипна или фенотипна резистентност към доравирин.

Кръстосана резистентност

Направена е оценка на доравирин при ограничен брой пациенти с NNRTI резистентност (K103N n = 7, G190A n = 1); всички пациенти са със супресия на вируса до < 40 копия/ml в Седмица 48. Не е установена гранична стойност за намалена чувствителност, в резултат на различните NNRTI субституции, която да се свързва с намаляване на клиничната ефикасност.

Лабораторните щамове на HIV-1, носители на честите NNRTI-свързани мутации K103N, Y181C или K103N/Y181C субституциите в обратната транскриптаза, показват по-малко от 3-кратно намаляване на чувствителността към доравирин в сравнение с дивия тип вирус при оценяване в присъствие на 100 % нормален човешки серум (NHS). В *in vitro* проучвания доравирин показва, че може да потисне следните NNRTI-свързани субституции: K103N, Y181C и G190A при клинично приложими концентрации.

Панел от 96 различни клинични изолата, съдържащи NNRTI-свързани мутации, са оценени за чувствителност към доравирин в присъствие на 10 % фетален говежди серум. Клиничните изолати, съдържащи субституция Y188L или субституции V106 в комбинация с A98G, H221Y, P225H, F227C или Y318F, показват повече от 100-кратно намалена чувствителност към доравирин. Други установени NNRTI субституции водят до 5-10 кратна промяна (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). Клиничната значимост на 5-10кратно намаляване на чувствителността не е известна.

Субституциите, свързани с резистентност в резултат на лечение с доравирин, може да доведат до кръстосана резистентност към ефавиренц, рилпавирин, невирапин и етравирин. От 8 участници, които са развили висока степен на резистентност към доравирин в основните проучвания, 6 са имали фенотипна резистентност към EFV и невирапин, 3 към рилпавирин и 3 – частична резистентност към етравирин въз основа на изследване Phenosense на Monogram.

Клиничен опит

Нелекувани възрастни участници

Ефикасността на доравирин при нелекувани с антиретровирусни средства участници, инфектирани с HIV-1 (n = 1 494), се основава на анализите на данните в Седмица 96 на две рандомизирани, многоцентрови, двойнослепи, активно контролирани изпитвания Фаза 3,

(DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD). Вижте точката Резистентност за NNRTI субституции, които са част от изключващите критерии.

При DRIVE-FORWARD 766 участници са рандомизирани и са получили поне 1 доза доравирин 100 mg или дарунавир + ритонавир 800+100 mg веднъж дневно, всеки в комбинация с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (FTC/TDF) или абакавир/ламивудин (ABC/3TC), избран от изследователя. Медианата на възрастта на участниците на изходно ниво е 33 години (диапазон 18 до 69 години), 86 % са с брой на CD4⁺ Т-клетките по-голям от 200 клетки на mm³, като 84 % са мъже, 27 % не са бели, 4 % са с коинфекция с хепатит В и/или С, 10 % са с анамнеза за СПИН, 20 % имат HIV-1 РНК повече от 100 000 копия на ml, 13 % получават ABC/3TC и 87 % получават FTC/TDF; като тези характеристики са сходни между групите на лечение.

При DRIVE-AHEAD 728 участници са рандомизирани и са получили поне 1 доза доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) или ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (EFV/FTC/TDF) веднъж дневно. Медианата на възрастта на изходно ниво е 31 години (диапазон 18-70 години), 85 % са мъже, 52 % не са бели, 3 % са с коинфекция с хепатит В или С, 14 % са с анамнеза за СПИН, 21 % имат HIV-1 РНК > 100 000 копия на ml и 12 % са с брой на CD4⁺ Т-клетките < 200 клетки на mm³; като тези характеристики са сходни между групите на лечение.

Резултатите на Седмица 48 и Седмица 96 за проучванията DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD са представени в Таблица 4. Схемите на приложение, основани на доравирин, показват съпоставима ефикасност по демографски и прогностични фактори на изходно ниво.

Таблица 4: Резултати за ефикасност (< 40 копия/ml, моментен подход) в основните проучвания

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV + r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Седмица 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Разлика (95 % CI)	4,2 % (-1,4%, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
Седмица 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Разлика (95 % CI)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Резултат на Седмица 48 (< 40 копия/ml) по изходни параметри				
HIV-1 РНК копия/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 %)
Брой CD4, клетки/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 основна терапия				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Вирусен подтип				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI (383)	DRV + r + 2 NRTI (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Различен от-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Средна промяна на CD4 от изходно ниво				
Седмица 48	193	186	198	188
Седмица 96	224	207	238	223

*На Седмица 96, някои участници с липсващ HIV-1 РНК са изключени от анализите.

P007 е Фаза 2b изпитване при инфектирани с HIV-1, нелекувани с антиретровирусни средства възрастни участници (n = 340). В част I участниците са рандомизирани да получават една от 4 дози доравирин или EFV, всяка в комбинация с FTC/TDF. След Седмица 24, всички участници, рандомизирани да получават доравирин, са прехвърлени към (или оставени на) доравирин 100 mg. В част II още участници са рандомизирани да получават или доравирин 100 mg, или EFV, всеки в комбинация с FTC/TDF. И в двете части на изпитването доравирин и EFV са предписвани като заслепено лечение, а FTC/TDF – като отворено.

Таблица 5: Резултати за ефикасност на Седмица 24 (моментен подход)

	Доравирин 25 mg (N=40) n (%)	Доравирин 50 mg (N=43) n (%)	Доравирин 100 mg (N=42) n (%)	Доравирин 200 mg (N=41) n (%)	Ефавиренц 600 mg (N=42) n (%)
HIV-1 РНК < 40 копия/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Разлики в лечението * (95 % CI) †	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Средна промяна на CD4 от изходно ниво (клетки/mm³) ‡	154	113	134	141	121

*Положителните стойности са в полза на доравирин пред ефавиренц.

†Изчислен е 95 % доверителен интервал (CI) като е използван методът на Miettinen и Nurminen, с тегло пропорционално на размера на всяка страта (скрининг HBV-1 РНК > 100 000 копия/ml или ≤ 100 000 копия/ml).

‡Подход за обработка на липсващи данни: Подход – наблюдаван неуспех на лечението. За участниците, които са прекратили назначеното им лечение поради липса на ефикасност, се пренася изходната стойност на брой CD4 клетки.

Забележка: Доравирин и ефавиренц се прилагат с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (FTC/TDF).

Възрастни участници с вирусна супресия

Ефикасността на преминаването от изходна схема, съставена от два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза в комбинация с протеазен инхибитор (PI) усилен с ритонавир или кобицистат, или елвитегравир, усилен с кобицистат, или NNRTI, към DOR/3TC/TDF е оценена в рандомизирано, отворено изпитване (DRIVE-SHIFT) при инфектирани с HIV-1 възрастни с вирусна супресия. Участниците трябва да са с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 40 копия/ml) на изходната си схема за най-малко 6 месеца преди включване в изпитването, без анамнеза за вирусологичен неуспех и документирана липса на RT субституции, обуславящи резистентност към доравирин, ламивудин и тенофовир (вж. точка “Резистентност”). Участниците са рандомизирани или да преминат към DOR/3TC/TDF на изходното ниво [N= 447, група с незабавно преминаване (ISG)], или да останат на тяхната изходна схема до Седмица 24, като в този момент те преминават към DOR/3TC/TDF [N= 223, група с отложено преминаване (DSG)]. На изходно ниво медианата на възрастта на участниците е 43 години, 16 % са от женски пол и 24 % не са от бялата раса.

Въз основа на оценката на процента участници с HIV-1 РНК < 40 копия/ml при изпитването DRIVE-SHIFT, незабавното преминаване към DOR/3TC/TDF показва не по-малка ефикасност на Седмица 48 в сравнение с продължилите на изходна схема до Седмица 24. Резултатите от

лечението са показани в Таблица 6. Във всяка група на лечение резултатите на проучването през Седмица 24 са съпоставими.

Таблица 6: Резултати за ефикасност (моментен подход) при проучване DRIVE-SHIFT

Резултат	DOR/3TC/TDF Веднъж дневно ISG Седмица 48 N=447	Изходна схема DSG Седмица 24 N=223
HIV-1 РНК < 40 копия/ml	90 %	93 %
ISG-DSG, Разлика (95 % CI)*	-3,6 % (-8,0 %, 0,9 %)	
Процент (%) участници с HIV-1 РНК < 40 копия/ml според прилаганата изходна схема		
PI, усилен с ритонавир или кобицистат	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Елвитегравир, усилен с кобицистат	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Процент (%) участници с HIV-1 РНК < 40 копия/ml по брой на CD4 ⁺ Т-клетки на изходно ниво (клетки/mm ³)		
< 200 клетки/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 клетки/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 РНК ≥ 40 копия/ml [†]	3 %	4 %
Липса на вирусологични данни във времеви прозорец	8 %	3 %
Прекратено проучване поради НС или смърт [‡]	3 %	0
Прекратено проучване поради други причини [§]	4 %	3 %
Продължаващо проучване, но липсващи данни във времеви прозорец	0	0

*95 % CI за разликата в леченията се изчислява по метода на Mantel-Haenszel, коригиран за всяка група.

[†]Включва участници, които прекратяват проучването лечение или проучването преди Седмица 48 за ISG или преди Седмица 24 за DSG поради липса или загуба на ефикасност и участници с HIV-1 РНК ≥ 40 копия/ml в периода на Седмица 48 за ISG и в периода на Седмица 24 за DSG.

[‡]Включва участници, които са прекратили участието си поради нежелано събитие (НС) или смърт, ако това е довело до липса на вирусологични данни във времеви прозорец.

[§]Другите причини включват: загуба за проследяване, неспазване на проучването лечение, лекарско решение, отклонение от протокола, отказ на участника.

Изходна схема = PI, усилен с ритонавир или кобицистат (особено атазанавир, дарунавир или лопинавир), или елвитегравир, усилен с кобицистат, или NNRTI (особено ефавиренц, невирапин или рилпивирин), всеки един прилаган с два NRTI.

Прекратяване поради нежелани събития

В обобщен анализ, обединяващ данните от две изпитвания с нелекувани участници (P007 и DRIVE-AHEAD), се наблюдава по-нисък процент на участниците, които са прекратили участие поради нежелано събитие до Седмица 48 от групите на лечение с доравирин (100 mg) (2,8 %), в сравнение с групите на лечение с EFV (6,1 %) (разлика между лечението -3,4 %, р-стойност 0,012).

Педиатрична популация

Ефикасността на доравирин е оценена в комбинация с ламивудин и тенофовир дизопроксил (DOR/3TC/TDF) в отворено изпитване с едно рамо при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 12 до по-малко от 18 години (IMPAACT 2014 (Протокол 027)).

Медианата на възрастта на участниците на изходно ниво е 15 години (диапазон: 12 до 17), 58% са от женски пол, 78% са азиатци и 22% са чернокожи; медианата на броя на CD4+ Т-клетките е 713 клетки на mm³ (диапазон: 84 до 1 397). След преминаване към DOR/3TC/TDF 95% (41/43) от участниците с вирусна супресия остават със супресия (HIV-1 RNA < 50 копия/ml) на Седмица 24 и 93% (40/43) остават със супресия (HIV-1 RNA < 50 копия/ml) на Седмица 48.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с доравирин в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус -1 (HIV-1). Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на доравирин е проучена при здрави доброволци и при инфектирани с HIV-1. Фармакокинетиката на доравирин е сходна при здрави доброволци и инфектирани с HIV-1. Стационарно състояние обикновено се постига до Ден 2 при прилагане веднъж дневно, при индекс на кумулиране от 1,2 до 1,4 за AUC₀₋₂₄, C_{max}, и C₂₄. По-долу е представена фармакокинетиката на доравирин в стационарно състояние след прилагане 100 mg веднъж дневно на HIV-1 инфектирани участници, на база на популационен фармакокинетичен анализ.

Параметър GM (%CV)	AUC ₀₋₂₄ μg•h/ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/ml
Доравирин 100 mg веднъж дневно	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: средно геометрично, %CV: геометричен коефициент на вариация

След перорално прилагане максималните плазмени концентрации се достигат 2 часа след прилагането. Доравирин има изчислена абсолютна бионаличност от приблизително 64 % за таблетката 100 mg.

Ефект на храната върху пероралната абсорбция

Приложението на една таблетка доравирин с богата на мазнини храна при здрави доброволци води до повишение на AUC и C₂₄ на доравирин съответно с 16 % и 36 %, докато C_{max} не е значително засегната.

Разпределение

Въз основа на данните от интравенозно приложение на микродоза, обемът на разпределение на доравирин е 60,5 l. Доравирин се свързва приблизително 76 % с плазмените протеини.

Биотрансформация

Въз основа на *in vitro* данни, доравирин се метаболизира главно чрез CYP3A.

Елиминиране

Доравирин има терминален полуживот ($t_{1/2}$) приблизително 15 часа. Доравирин основно се елиминира чрез оксидативен метаболизъм, медиран от CYP3A4. Билиарната екскреция на непроменено активно вещество може да има принос към елиминирането на доравирин, но не се очаква този начин на елиминиране да е значим. Екскретирането на непроменено активно вещество с урината е незначително.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция на доравирин е незначителна. В проучване, което сравнява 8 участници с тежка степен на бъбречно увреждане и 8 участници без бъбречно увреждане, експозицията при единична доза доравирин е с 31 % по-висока при участници с тежка степен на бъбречно увреждане. В популационен фармакокинетичен анализ, който включва участници с CrCl между 17 и 317 ml/min, бъбречната функция няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на доравирин. Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Доравирин не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Доравирин се метаболизира и елиминира главно през черния дроб. Няма клинично значима разлика във фармакокинетиката на доравирин в проучване, което сравнява 8 участници с умерена степен на чернодробно увреждане (класифицирани като скор В по Child-Pugh основно поради повишен скор за енцефалопатия и асцити) с 8 участници без чернодробно увреждане. Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Доравирин не е проучван при участници с тежка степен на чернодробно увреждане (скор С по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Средните експозиции на доравирин са сходни при 54 педиатрични пациенти на възраст от 12 до по-малко от 18 години и с телесно тегло поне 35 kg, които получават доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил в IMPAACT 2014 (Протокол 027), в сравнение с тези при възрастни след приложение на доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил (Таблица 7).

Таблица 7: Фармакокинетика на доравирин в стационарно състояние след приложение на доравирин или доравирин/ламивудин/тенофовир дизопроксил при инфектирани с HIV педиатрични пациенти на възраст от 12 до по-малко от 18 години и с телесно тегло поне 35 kg

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

*Представено като средно геометрично (%CV: геометричен коефициент на вариация)
†От популационния PK анализ (n=54)
Съкращения: AUC=площ под кривата концентрация-време; C_{max}=максимална концентрация;
C₂₄=концентрация на 24 часа

Старческа възраст

Въпреки, че е включен ограничен брой участници на възраст на и над 65 години (n = 36), не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката на доравирин при участници на

възраст най-малко 65 години в сравнение с участници под 65 години в изпитване Фаза 1 или в популационния фармакокинетичен анализ. Не се налага корекция на дозата.

Пол

Не са установени клинично значими фармакокинетични разлики между жени и мъже за доравирин.

Раса

Проведеният популационен фармакокинетичен анализ на доравирин при здрави и инфектирани с HIV-1 участници не установява клинично значими расови разлики във фармакокинетиката на доравирин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

Проведени са проучвания за репродукцията с перорално прилаган доравирин при плъхове и зайци при експозиции приблизително 9 пъти (плъхове) и 8 пъти (зайци) експозицията при хора при препоръчителната доза при хора (RHD) без никакъв ефект върху ембриофеталното (плъхове и зайци) или пре/постнаталното (плъхове) развитие. Проучвания при бременни плъхове и зайци показват, че доравирин преминава във фетуса през плацентата, с фетални плазмени концентрации до 40 % (зайци) и 52 % (плъхове) от концентрациите при майките, наблюдавани в гестационен ден 20.

След перорално приложение доравирин се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация, при концентрации в млякото приблизително 1,5 пъти майчините плазмени концентрации.

Канцерогенност

Дългосрочни проучвания за канцерогенност на перорален доравирин при мишки и плъхове не показват наличие на канцерогенен потенциал при изчислени експозиции до 6 пъти (мишки) и 7 пъти (плъхове) експозициите при хора при RHD.

Мутагенност

В серия от проведени *in vitro* или *in vivo* тестове доравирин не е генотоксичен.

Нарушение на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета, чифтосването или ранното ембрионално развитие, когато доравирин се прилага на плъхове до 7 пъти експозицията при хора при RHD.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий (E468)
Хипромелозен ацетат сукцинат
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат (E470b)
Микрокристална целулоза (E460)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Филмово покритие

Карнаубски восък (E903)

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид (E171)

Триацетин (E1518)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

Използвайте в рамките на 35 дена след първото отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Не отстранявайте сушителя. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. За условията на съхранение след първо отваряне на бутилката вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка опаковка съдържа бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца полипропиленова капачка, със сушител силикагел.

Налични са следните видове опаковки:

- 1 бутилка по 30 филмирани таблетки
- 90 филмирани таблетки (3 бутилки по 30 филмирани таблетки)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2018 г.

Дата на последно подновяване: 07 юли 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pifeltro 100 mg филмирани таблетки
доравирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg доравирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Да се гълтат цели.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pifeltro

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pifeltro 100 mg филмирани таблетки
доравирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg доравирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Да се гълтат цели.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Pifeltro 100 mg филмирани таблетки доравирин (doravirine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pifeltro и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Pifeltro
3. Как да приемате Pifeltro
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pifeltro
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pifeltro и за какво се използва

Какво представлява Pifeltro

Pifeltro се използва за лечение на ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) инфекция. Той принадлежи към група лекарства, които се наричат „антиретровирусни лекарства“.

Pifeltro съдържа активното вещество доравирин – нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (ННИОТ).

За какво се използва Pifeltro

Pifeltro се използва за лечение на ХИВ инфекция при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с телесно тегло поне 35 kg. ХИВ е вирусът, който причинява СПИН (придобит имунодефицитен синдром). Не трябва да приемате Pifeltro ако Вашият лекар Ви е казал, че вирусът, който причинява Вашата инфекция е резистентен към доравирин.

Pifeltro трябва да се използва в комбинация с други лекарства за ХИВ.

Как действа Pifeltro

Когато се използва с други лекарства, Pifeltro действа като не позволява на ХИВ да произвежда още вируси в тялото Ви. Това ще помогне, като:

- намали количеството на ХИВ в кръвта Ви (това се нарича „вирусен товар“)
- повиши броя на белите кръвни клетки наречени „CD4⁺ T⁺“. Това може да направи имунната Ви система по-силна, което може да намали Вашия риск от преждевременна смърт или развитие на инфекции, защото имунната Ви система е слаба.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Pifeltro

Не приемайте Pifeltro

- ако сте алергични към доравирин или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.
- ако приемате някои от следните лекарства:
 - карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за гърчове)
 - рифампицин, рифапентин (лекарства за туберкулоза)
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, растително лекарство, използвано при депресия и тревожност) или продукти, които го съдържат
 - митотан (лекарство за лечение на рак)
 - ензалутамид (лекарство за лечение на рак на простатата)
 - лумакафтор (лекарство за лечение на кистозна фиброза)

Не приемайте Pifeltro, ако някое от гореизброените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Pifeltro. Вижте също и списъка в точка „Други лекарства и Pifeltro“.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Pifeltro.

Тежки кожни реакции

Тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, са съобщавани при лечение с Pifeltro. Спрете употребата на Pifeltro и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4.

Синдром на имунна реактивация

Това може да се случи когато започнете да приемате всяко от лекарствата за ХИВ, включително това лекарство. Иммунната Ви система може да стане по-силна и да започне да се бори с инфекции, които са били скрити в тялото Ви от дълго време. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някакви нови симптоми след започване на приема на Вашето лекарство за ХИВ.

Може също да настъпят автоимунни нарушения (заболявания, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 12-годишна възраст или с телесно тегло по-малко от 35 kg. Употребата на Pifeltro при деца на възраст под 12 години или с телесно тегло по-малко от 35 kg все още не е проучена.

Други лекарства и Pifeltro

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е необходимо, защото някои лекарства могат да повлияят на действието на Pifeltro и Pifeltro може да повлияе на действието на други лекарства.

Има някои лекарства, които не трябва да приемате с Pifeltro. Вижте списъка в точка „Не приемайте Pifeltro“.

Говорете с Вашия лекар преди да приемете следните лекарства с Pifeltro, тъй като може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата на Вашите лекарства:

- бозентан (лекарство за лечение на заболяване на белите дробове)
- дабрафениб (лекарство за лечение на рак на кожата)
- лезинурад (лекарство за лечение на подагра)
- модафинил (лекарство за лечение на прекомерна сънливост)
- нафцилин (лекарство за лечение на някои бактериални инфекции)
- рифабутин (лекарство за лечение на някои бактериални инфекции, например туберкулоза)
- телотристат етил (лекарство за лечение на диария при хора с карциноиден синдром)
- тиоридазин (лекарство за лечение на психични заболявания, като например шизофрения)

Ако Вашият лекар реши, че трябва да приемате тези лекарства с Pifeltro, тогава трябва да се приема една таблетка доравирин два пъти дневно (с интервал около 12 часа между приемите).

Вашият лекар може да проверява кръвните Ви показатели или да проследява за нежелани реакции, в случай че приемате следните лекарства с Pifeltro:

- сиролимус (лекарство, използвано за контрол на имунния отговор на организма Ви след трансплантация)
- такролимус (лекарство, използвано за контрол на имунния отговор на организма Ви след трансплантация)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар за рисковете и ползите от приема на Pifeltro. За предпочитане е да избягвате употребата на това лекарство по време на бременност. Това се налага, тъй като продуктът не е проучван при бременност и не е известно дали той ще навреди на бебето Ви, докато сте бременна.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Необходимо е повишено внимание когато шофирате, карате велосипед или работите с машини, ако се чувствате уморени, замаяни или сънливи след приема на това лекарство.

Pifeltro таблетки съдържат лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към лактоза, говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Pifeltro

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това лекарство трябва да се използва в комбинация с други лекарства за ХИВ.

Колко трябва да приемате

Препоръчителната доза е 1 таблетка веднъж дневно. Ако приемате определени лекарства може да се наложи Вашият лекар да промени количеството на доравирин, което приемате. Вижте точка „Други лекарства и Pifeltro“ за списъка на лекарствата.

Как да приемате това лекарство

- Гълтайте таблетката цяла (не я чупете или дъвчете)
- Това лекарство може да се приема с храна или между храненията.

Ако сте приели повече от необходимата доза Pifeltro

Не приемайте повече от препоръчителната доза. Ако случайно сте приели повече, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Pifeltro

- Важно е да не пропускате дози от това лекарство.
- Ако пропуснете доза, приемете я възможно най-скоро, след като си спомните. Но ако трябва да приемете Вашата следваща доза в рамките на 12 часа, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното време. След това продължете Вашето лечение както преди.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако не сте сигурни какво да направите, обадете се на Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Pifeltro

Не оставайте без това лекарство. Подновете рецептата си или говорете с Вашия лекар преди да сте го изчерпали напълно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Не спирайте приема на това лекарство, без преди това да сте говорили с Вашия лекар.

Прекратете употребата на Pifeltro и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми: червеникави, плоски петна по тялото, подобни на мишена или кръгообразни, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат предшествани от температура и грипopodobни симптоми (синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза). Честотата на тези реакции не може да бъде оценена от наличните данни.

Други нежелани реакции, които могат да възникнат

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души:

- необичайни сънища, безсъние (инсомния)
- главоболие, замаяност, сънливост
- гадене, диария, болка в корема, повръщане, газове (флатуленция)
- обрив
- чувство на умора

Кръвните изследвания може също така да покажат:

- повишени нива на чернодробните ензими (АЛАТ)

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души:

- кошмари, депресия, тревожност, раздразнителност, обърканост, мисли за самоубийство
- трудна концентрация, проблеми с паметта, изтръпване на ръцете и краката, мускулна скованост, лошо качество на съня
- високо кръвно налягане

- запек, дискомфорт в корема, подут или балониран корем (раздуване на корема), нарушено храносмилане, меки изпражнения, спазми в корема
- сърбеж
- мускулна болка, ставна болка
- чувство на слабост, общо чувство на неразположение

Кръвните изследвания може също така да покажат:

- намалени нива на фосфат
- повишени нива на чернодробните ензими (АСАТ)
- повишени нива на липаза
- повишени нива на амилаза
- понижени нива на хемоглобин

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души:

- агресия, халюцинации, трудно приспособяване към промени, промени в настроението, ходене насън
- затруднено дишане, уголемени сливици
- чувство за непълно изхождане
- възпаление на кожата поради алергия, зачервяване на бузите, носа, брадичката или челото, неравен обрив или пъпки по лицето
- бъбречно увреждане, бъбречни проблеми, камъни в бъбреците
- болка в гърдите, чувство на студ, болка, жажда

Кръвните изследвания може също така да покажат:

- понижени нива на магнезий
- повишени нива на креатинфосфокиназа

С неизвестна честота: честота не може да бъде оценена от наличните данни:

- болка в корема, причинена от възпаление на черния дроб

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Pifeltro

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след „Годен до:”. Това лекарство трябва да се използва в рамките на 35 дни след първото отваряне на бутилката.
- Бутилката съдържа сушител, който защитава таблетките от влага. Дръжте сушителя вътре в бутилката и не го изхвърляйте докато не приключите с приема на цялото количество от лекарството.
- Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.
- Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pifeltro

- Активно вещество: доравирин 100 mg.
- Други съставки: кроскармелоза натрий E468, хипромелозен ацетат сукцинат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат E470b, микрокристална целулоза E460 и колоиден безводен силициев диоксид E551. Таблетките са филмирани с материал за покритието, съдържащ следните съставки: карнаубски восък E903, хипромелоза E464, лактоза монохидрат, титанов диоксид E171 и триацетин E1518.

Как изглежда Pifeltro и какво съдържа опаковката

Pifeltro е наличен като бяла, овална филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение с логото на фирмата и "700" от едната страна и гладка от другата страна.

Налични са следните видове опаковки:

- 1 бутилка по 30 филмирани таблетки
- 90 филмирани таблетки (3 бутилки по 30 филмирани таблетки)

Не всички видове опаковки могат да са налични във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.