

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pifeltro 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg doravirine.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 222 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Άσπρο, ωοειδές δισκίο διαστάσεων 19,00 mm x 9,50 mm, με χαραγμένο το εταιρικό λογότυπο και το 700 στη μια πλευρά και με κενή σήμανση στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pifeltro ενδείκνυται, σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, για την θεραπεία σε ενήλικες, και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 35 kg με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) χωρίς προηγούμενη ή υπάρχουσα ένδειξη ανοχής στην κατηγορία των μη-νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 100 mg χορηγούμενο από το στόμα άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Αναπροσαρμογή της δόσης

Εάν το Pifeltro συγχρηγείται με ριφαμπουτίνη τότε ένα δισκίο Pifeltro των 100 mg πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχρηγηση του doravirine με άλλους μέτριους CYP3A επαγωγείς δεν έχει εκτιμηθεί αλλά αναμένονται μειωμένες συγκεντρώσεις του doravirine. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχρηγηση με άλλους μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ., dabrafenib, λεσινουράδη, bosentan, θειοριδαζίνη, ναφκιλλίνη, μοδαφινίλη, telotristat ethyl), ένα δισκίο Pifeltro των 100 mg πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά).

Παράλειψη δόσης

Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση του Pifeltro μέσα σε 12 ώρες από τον χρόνο που λαμβάνεται συνήθως τότε ο ασθενής πρέπει να λάβει το Pifeltro το συντομότερο δυνατό και να συνεχίσει με το κανονικό πρόγραμμα δοσολογίας. Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση για περισσότερο από 12 ώρες

τότε ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει την δόση που παραλείφθηκε και αντ' αυτού να λάβει την επόμενη δόση στην τακτικά προγραμματισμένη ώρα. Ο ασθενής δεν πρέπει να λαμβάνει 2 δόσεις την κάθε φορά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του doravirine σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του doravirine σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το doravirine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του doravirine σε ασθενείς με ήπια (Child Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια (Child Pugh Κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Το doravirine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία C). Δεν είναι γνωστό εάν η έκθεση στο doravirine θα αυξηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν το doravirine χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Pifeltro σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με βάρος μικρότερο από 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Pifeltro πρέπει να χορηγείται από το στόμα άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή και να καταπίνεται ολόκληρο (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς ενζύμων κυτοχρώματος P450 CYP3A αντενδείκνυται καθώς αναμένεται να σημειωθούν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις του doravirine στο πλάσμα και τα οποία ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Pifeltro (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, στα ακόλουθα:

- καρβαμαζεπίνη, oxcarbazepine, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη
- Υπερικό (*Hypericum perforatum*)
- μιτοτάνη
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

NNRTI υποκαταστάσεις και χρήση του Doravirine

Το doravirine δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με προηγούμενη ιολογική αποτυχία σε οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία. Οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με τους NNRTI που ανιχνεύθηκαν κατά τη διαλογή, ήταν μέρος των κριτηρίων αποκλεισμού στις μελέτες Φάσης 2b/3. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποιο σημείο για μείωση της ευαισθησίας, που προκύπτει από διάφορες υποκαταστάσεις NNRTI και που σχετίζεται με μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση του doravirine σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 με ενδείξεις αντοχής στην κατηγορία NNRTI.

Χρήση με CYP3A επαγωγείς

Συνιστάται προσοχή στη συνταγογράφηση του doravirine με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν την έκθεση του doravirine (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας. Κατά την αρχική φάση του συνδυασμού της αντιρετροϊκής αγωγής, οι ασθενείς των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα ανταποκρίνεται μπορεί να αναπτύξουν μια φλεγμονώδη απόκριση σε δύσκολες ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως λοίμωξη από *Mycobacterium avium*, κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονία *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ή φυματίωση) και οι οποίες μπορεί να χρειαστούν περαιτέρω αξιολόγηση και θεραπεία.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πολυμυοσίτιδα, και σύνδρομο Guillain-Barre) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος; ωστόσο, ο χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και μπορούν να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Λακτόζη

Κάθε δισκίο περιέχει λακτόζη (ως μονοϋδρική). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο doravirine

Το doravirine μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A και τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A αναμένεται να επηρεάσουν την κάθαρση του doravirine (βλ. παράγραφο 5.2). Το doravirine δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς ενζύμων του CYP3A καθώς αναμένεται σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων του doravirine στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του doravirine (βλ. παράγραφο 4.3 και 5.2).

Η συγχορήγηση με τον μέτριο επαγωγέα του CYP3A την ριφαμπουτίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις του doravirine (βλ. Πίνακα 1). Όταν το doravirine συγχορηγείται με ριφαμπουτίνη, η δόση του doravirine θα πρέπει να αυξηθεί στα 100 mg δύο φορές ημερησίως (οι δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται με περίπου 12 ώρες διαφορά) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η συγχορήγηση του doravirine με άλλους μέτριους επαγωγείς του CYP3A δεν έχει αξιολογηθεί αλλά αναμένονται μειωμένες συγκεντρώσεις του doravirine. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση με άλλους μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ., dabrafenib, λεσινουράδη, bosentan, θειοριδαζίνη, ναφκιλλίνη, μοδαφινίλη, telotristat ethyl), η δόση του doravirine θα πρέπει να αυξηθεί στα 100 mg δύο φορές ημερησίως (οι δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται με περίπου 12 ώρες διαφορά) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η συγχορήγηση του doravirine και φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του doravirine στο πλάσμα. Ωστόσο, δεν απαιτείται η προσαρμογή της δόσης όταν το doravirine συγχορηγείται με αναστολείς του CYP3A.

Επιδράσεις του doravirine σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το doravirine σε δόση 100 mg άπαξ ημερησίως δεν είναι πιθανό να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων που εξαρτώνται από τις πρωτεΐνες μεταφοράς για την απορρόφηση ή/και αποβολή ή που μεταβολίζονται από τα ένζυμα CYP.

Ωστόσο, η συγχορήγηση του doravirine και του ευαίσθητου υποστρώματος μιδαζολάμης του CYP3A οδήγησε σε μείωση της έκθεσης σε μιδαζολάμη κατά 18 %, υποδηλώνοντας ότι το doravirine μπορεί να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP3A. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν συγχορηγείται το doravirine με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A που έχουν επίσης στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. tacrolimus και sirolimus).

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Ο Πίνακας 1 δείχνει τις καθιερωμένες και άλλες πιθανά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με το doravirine, αλλά δεν είναι περιεκτικός (η αύξηση συμβολίζεται ως ↑, η μείωση συμβολίζεται ως ↓ και καμία αλλαγή ως ↔).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις του doravirine με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
Παράγοντες μείωσης οξύτητας		
αντιόξινο (πόσιμο εναιώρημα υδροξειδίου αργιλίου και μαγνησίου) (20 ml εφάπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	↔ doravirine AUC 1.01 (0.92, 1.11) C _{max} 0.86 (0.74, 1.01) C ₂₄ 1.03 (0.94, 1.12)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
παντοπραζόλη (40 mg άπαξ δόση, doravirine 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	↓ doravirine AUC 0.83 (0.76, 0.91) C _{max} 0.88 (0.76, 1.01) C ₂₄ 0.84 (0.77, 0.92)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ομεπραζόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ doravirine	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτανσίνης		
λισινοπρίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ λισινοπρίλη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αντιανδρογόνα		
enzalutamide	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Αντιβιοτικά		

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
ναφκιλλίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, ένα δισκίο doravirine πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά)
Αντισπασμωδικά		
καρβαμαζεπίνη οξυκαρβαζεπίνη φαινοβαρβιτάλη φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Αντιδιαβητικά		
μετφορμίνη (1 000 mg εφάπαξ δόση doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως)	↔ μετφορμίνη AUC 0.94 (0.88 , 1.00) C _{max} 0.94 (0.86 , 1.03)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
καναγλιφλοζίνη λιραγλουτίδη σιταγλιπτίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ καναγλιφλοζίνη ↔ λιραγλουτίδη ↔ σιταγλιπτίνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αντιδιαρροϊκά		
telotristat ethyl	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, ένα δισκίο doravirine πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά)
Ουρικούρικοί και κατά της ουρικής νόσου παράγοντες		
λεσινουράδη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, ένα δισκίο doravirine πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά)
Αντιμυκοβακτηριδιακά		

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
Εφάπαξ δόση ριφαμπικίνης (600 mg εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση) Πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↔ doravirine AUC 0.91 (0.78, 1.06) C _{max} 1.40 (1.21, 1.63) C ₂₄ 0.90 (0.80, 1.01) ↓ doravirine AUC 0.12 (0.10, 0.15) C _{max} 0.43 (0.35, 0.52) C ₂₄ 0.03 (0.02, 0.04) (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
rifapentine	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
ριφαμπουτίνη (300 mg άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↓ doravirine AUC 0.50 (0.45, 0.55) C _{max} 0.99 (0.85, 1.15) C ₂₄ 0.32 (0.28, 0.35) (Επαγωγή του CYP3A)	Εάν το doravirine συγχορηγείται με ριφαμπουτίνη, η δόση του doravirine θα πρέπει να αυξηθεί στα 100 mg δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά)
Αντινεοπλασματικά		
μιτοτάνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Αντιψυχωσικά		
θειοριδαζίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, ένα δισκίο doravirine πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά)
Αντιμυκητιασικοί παράγοντες αζολών		
κετοконаζόλη (400 mg άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↑ doravirine AUC 3.06 (2.85, 3.29) C _{max} 1.25 (1.05, 1.49) C ₂₄ 2.75 (2.54, 2.98) (Επαγωγή του CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
φλουконаζόλη ιτρακοναζόλη ποσακοναζόλη βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου		

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
διλτιαζέμη βεραπαμίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Θεραπεία κυστικής ίνωσης		
lumacaftor	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθελίνης		
bosentan	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, ένα δισκίο doravirine πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά)
Αντιυικοί παράγοντες ηπατίτιδας C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir άπαξ ημερησίως + 200 mg grazoprevir άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως)	↑ doravirine AUC 1.56 (1.45, 1.68) C _{max} 1.41 (1.25, 1.58) C ₂₄ 1.61 (1.45, 1.79) (αναστολή του CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0.96 (0.90, 1.02) C _{max} 0.96 (0.91, 1.01) C ₂₄ 0.96 (0.89, 1.04) ↔ grazoprevir AUC 1.07 (0.94, 1.23) C _{max} 1.22 (1.01, 1.47) C ₂₄ 0.90 (0.83, 0.96)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir εφάπαξ δόση + 400 mg sofosbuvir εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	<p>↑ doravirine 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>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
sofosbuvir/velpatasvir	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.</p> <p>Αναμένεται: ↔ doravirine</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
sofosbuvir	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.</p> <p>Αναμένεται: ↔ doravirine</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
daclatasvir	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.</p> <p>Αναμένεται: ↔ doravirine</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ombitasvir/paritaprevir/ριτοναβίρη και dasabuvir+/-ριτοναβίρη	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.</p> <p>Αναμένεται: ↑ doravirine (αναστολή του CYP3A λόγω ριτοναβίρης)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
dasabuvir	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.</p> <p>Αναμένεται: ↔ doravirine</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
glecaprevir, pibrentasvir	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.</p> <p>Αναμένεται ↑ doravirine (αναστολή του CYP3A)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
ριμπαβιρίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ doravirine	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Φυτικά συμπληρώματα		
Υπερικό (Hypericum perforatum)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
HIV αντιικοί παράγοντες		
Αναστολείς σύντηξης και εισόδου		
ενφουβιρίτιδη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ doravirine ↔ ενφουβιρίτιδη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
maraviroc	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ doravirine ↔ maraviroc	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Αναστολείς πρωτεάσης		
ριτοναβίρη [†] - ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης (αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, φουσαμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, σακουϊναβίρη, τιπραναβίρη)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ doravirine (αναστολή του CYP3A) ↔ ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
κομπισιστάτη- ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης (δαρουναβίρη, αταζαναβίρη)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ doravirine (αναστολή του CYP3A) ↔ ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
Αναστολείς της μεταφοράς της αλυσίδας της ιντεγκράσης		
dolutegravir (50 mg άπαξ ημερησίως, doravirine 200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ doravirine AUC 1.00 (0.89, 1.12) C _{max} 1.06 (0.88, 1.28) C ₂₄ 0.98 (0.88, 1.09) ↑ dolutegravir AUC 1.36 (1.15, 1.62) C _{max} 1.43 (1.20, 1.71) C ₂₄ 1.27 (1.06, 1.53) (αναστολή του BCRP)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ραλτεγκραβίρη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ doravirine ↔ ραλτεγκραβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ριτοναβίρη [†] - μετά από ενίσχυση με elvitegravir	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ doravirine (αναστολή του CYP3A) ↔ elvitegravir	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
κομπισιστάτη - μετά από ενίσχυση με elvitegravir	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ doravirine (αναστολή του CYP3A) ↔ elvitegravir	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)		
δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (245 mg άπαξ ημερησίως, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↔ doravirine AUC 0.95 (0.80, 1.12) C _{max} 0.80 (0.64, 1.01) C ₂₄ 0.94 (0.78, 1.12)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
λαμβουδίνη + δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (300 mg λαμβουδίνη εφάπαξ δόση + 245 mg δισοπροξίλη της τενοφοβίρης εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg εφάπαξ δόση)	↔ doravirine AUC 0.96 (0.87, 1.06) C _{max} 0.97 (0.88, 1.07) C ₂₄ 0.94 (0.83, 1.06) ↔ λαμβουδίνη AUC 0.94 (0.88, 1.00) C _{max} 0.92 (0.81, 1.05) ↔ τενοφοβίρη AUC 1.11 (0.97, 1.28) C _{max} 1.17 (0.96, 1.42)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
αβακαβίρη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ doravirine ↔ αβακαβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
εμπρισιταβίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ doravirine ↔ εμπρισιταβίνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
τενοφοβίρη αλαφεναμίδης	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ doravirine ↔ τενοφοβίρη αλαφεναμίδης	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ανοσοκατασταλτικά		
tacrolimus sirolimus	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (αναστολή του CYP3A)	Χρειάζεται να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις των tacrolimus και sirolimus στο αίμα καθώς η δόση αυτών των παραγόντων μπορεί να χρειάζεται αναπροσαρμογή.
Αναστολείς της κινάσης		
dabrafenib	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, ένα δισκίο doravirine πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά)
Οπιοειδή αναλγητικά		
μεθαδόνη 20-200 mg άπαξ ημερησίως εξατομικευμένη δόση, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως	↓ doravirine AUC 0.74 (0.61, 0.90) C _{max} 0.76 (0.63, 0.91) C ₂₄ 0.80 (0.63, 1.03) ↔ R-μεθαδόνη AUC 0.95 (0.90, 1.01) C _{max} 0.98 (0.93, 1.03) C ₂₄ 0.95 (0.88, 1.03) ↔ S-μεθαδόνη AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.97 (0.91, 1.04) C ₂₄ 0.97 (0.86, 1.10)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
βουπρενορφίνη ναλοξόνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ βουπρενορφίνη ↔ ναλοξόνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Απο στόματος αντισυλληπτικά		
0.03 mg αιθινυλοιστραδιόλη/ 0.15 mg λεβονοργεστρέλη εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως	↔ αιθινυλοιστραδιόλη AUC 0.98 (0.94, 1.03) C _{max} 0.83 (0.80, 0.87) ↑ λεβονοργεστρέλη AUC 1.21 (1.14, 1.28) C _{max} 0.96 (0.88, 1.05)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
norgestimate/ αιθινυλοιστραδιόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ norgestimate/ αιθινυλοιστραδιόλη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Φαρμακοκινητικοί επαγωγείς		
ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές ημερησίως, doravirine 50 mg εφάπαξ Δόση)	↑ doravirine AUC 3.54 (3.04, 4.11) C _{max} 1.31 (1.17, 1.46) C ₂₄ 2.91 (2.33, 3.62) (Αναστολή του CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
κομπισιστάτη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ doravirine (Αναστολή του CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ψυχοδιεγερτικά		
μοδαφινίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ doravirine (Επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, ένα δισκίο doravirine πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά)
Κατασταλτικά/υπνωτικά		
μιδαζολάμη (2 mg εφάπαξ δόση, doravirine 120 mg άπαξ ημερησίως)	↓ μιδαζολάμη AUC 0.82 (0.70, 0.97) C _{max} 1.02 (0.81, 1.28)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Στατίνες		
ατορβαστατίνη (20 mg εφάπαξ δόση, doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως)	↔ ατορβαστατίνη AUC 0.98 (0.90, 1.06) C _{max} 0.67 (0.52, 0.85)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων γεωμετρικός μέσος λόγος (90 % CI) *	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με doravirine
ροσουβαστατίνη σιμβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ ροσουβαστατίνη ↔ σιμβαστατίνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
† = αύξηση, ‡ = μείωση, ↔ = καμία μεταβολή CI = Διάστημα εμπιστοσύνης; SD = εφάπαξ δόση; QD = άπαξ ημερησίως; BID = δύο φορές ημερησίως *AUC _{0-∞} για εφάπαξ δόση, AUC ₀₋₂₄ για άπαξ ημερησίως. †Η αλληλεπίδραση έχει αξιολογηθεί μόνο με ριτοναβίρη.		

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν καθόλου ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του doravirine σε έγκυες γυναίκες.

Μητρώο κύσεων υπό Αντιρετροϊκή θεραπεία

Για την παρακολούθηση των τελικών επιδράσεων σε μητέρα και έμβryo ασθενών που εκτίθενται σε αντιρετροϊκούς παράγοντες κατά την διάρκεια της κύησης, έχει δημιουργηθεί ένα Μητρώο Κύσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία. Συνιστάται στους ιατρούς να καταγράφουν τις ασθενείς σε αυτό το μητρώο.

Μελέτες σε ζώα με doravirine δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, προτιμάται η αποφυγή χρήσης του doravirine κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το doravirine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του doravirine στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ανθρώπινα δεδομένα για την επίδραση του doravirine στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν βλαβερές επιδράσεις του doravirine σε σχέση με τη γονιμότητα σε επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από ό,τι στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Pifeltro επηρεάζει σε μικρό βαθμό την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με doravirine, αναφέρθηκαν κόπωση, ζάλη και υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 με doravirine συν 2 NRTIs, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία (4 %), και η κεφαλαλγία (3 %).

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με doravirine συν 2 NRTIs σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 (DRIVE FORWARD, DRIVE SHIFT και DRIVE AHEAD), παρουσιάζονται παρακάτω ανά σύστημα, κατηγορία οργάνου και συχνότητα. Για κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 2: Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση του doravirine σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Σπάνιες	εξάνθημα φλυκταινώδες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Όχι συχνές	υποφωσφοραιμία
Σπάνιες	υπομαγνησισαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	ανώμαλα όνειρα, αϋπνία ¹ ,
Όχι συχνές	εφιάλτης, κατάθλιψη ² , άγχος ³ , ευερεθιστότητα, συγχυτική κατάσταση, ιδεασμός αυτοκτονίας
Σπάνιες	επιθετικότητα, ψευδαίσθηση, διαταραχή προσαρμογής, μεταβολή διάθεσης, υπνοβασία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία
Όχι συχνές	διαταραχή στην προσοχή, επηρεασμένη μνήμη, παραισθησία, υπέρταση, κακή ποιότητα ύπνου
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Σπάνιες	δύσπνοια, υπερτροφία αμυγδαλών
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	ναυτία, διάρροια, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος ⁴ , εμετός
Όχι συχνές	δυσκοιλιότητα, κοιλιακή δυσφορία ⁵ , διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, κόπρανα μαλακά ⁶ , διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα ⁷
Σπάνιες	τεινεσμός ορθού
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	εξάνθημα ⁸
Όχι συχνές	κνησμός
Σπάνιες	αλλεργική δερματίτιδα, ροδόχρους ακμή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές	μυαλγία, αρθραλγία
Σπάνιες	μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Σπάνιες	οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική διαταραχή, λίθος ουροφόρων οδών, νεφρολιθίαση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	κόπωση
Όχι συχνές	εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας
Σπάνιες	θωρακικό άλγος, ρίγη, πόνος, δίψα
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης ⁹
Όχι συχνές	λιπάση αυξημένη, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αμυλάση αυξημένη, αιμοσφαιρίνη μειωμένη
Σπάνιες	κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη
¹ Η αιπνία περιλαμβάνει: αιπνία, αρχική αιπνία και διαταραχή ύπνου ² Η κατάθλιψη περιλαμβάνει: κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση, μειζονα κατάθλιψη και επιμένουσα καταθλιπτική διαταραχή ³ Το άγχος περιλαμβάνει: άγχος και γενικευμένη αγχώδης διαταραχή ⁴ Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει: κοιλιακό άλγος και άλγος άνω κοιλιακής χώρας ⁵ Η κοιλιακή δυσφορία περιλαμβάνει: κοιλιακή δυσφορία και επιγαστρική δυσφορία ⁶ Τα μαλακά κόπρανα περιλαμβάνουν: μαλακά κόπρανα και μη φυσιολογικά κόπρανα. ⁷ Η διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβάνει: διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα και συχνές κενώσεις ⁸ Το εξάνθημα περιλαμβάνει: εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες και κνίδωση ⁹ Η αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης περιλαμβάνει: αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης και ηπατοκυτταρική βλάβη	

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξή τους ποικίλλει πολύ και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του doravirine ως συστατικού του doravirine/λαμιβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης αξιολογήθηκε σε 45 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 ιολογικά κατεσταλμένους ή που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών έως την Εβδομάδα 48 σε μία ανοικτής-επισήμανσης μελέτη (IMPAACT 2014 (Πρωτόκολλο 027)). Το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει διαθέσιμη πληροφόρηση για πιθανά οξεία συμπτώματα και ενδείξεις για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με doravirine.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιικά φάρμακα για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: J05AG06

Μηχανισμός δράσης

Το doravirine είναι ένας πυριδινόσος αναστολέας της μη-νουκλεοσιδικής ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV-1 και αναστέλλει την αναπαραγωγή του ιού HIV-1 μέσω μη-ανταγωνιστικής αναστολής της HIV-1 ανάστροφης μεταγραφάσης (RT). Το doravirine δεν αναστέλλει τις ανθρώπινες κυτταρικές DNA πολυμεράσες α , β , και την μιτοχονδριακή DNA πολυμεράση γ .

Αντιική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Το doravirine παρουσίασε μια τιμή EC_{50} του $12,0 \pm 4,4$ nM έναντι εργαστηριακών ικών στελεχών άγριου τύπου του HIV-1 όταν εξετάστηκαν με την παρουσία 100 % ανθρώπινου ορού χρησιμοποιώντας MT4-GFP κύτταρα δείκτες. Το doravirine εμφάνισε αντιική δραστηριότητα έναντι ευρέως φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) με τιμές EC_{50} να κυμαίνονται από 1,2 nM έως 10,0 nM.

Αντιική δράση σε συνδυασμό με άλλα HIV αντιικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η αντιική δράση του doravirine δεν ήταν ανταγωνιστική σε συνδυασμό με τους NNRTIs δελαβιδίνη, εφραβιρένζη, ετραβιρίνης, νεβιραπίνη, ή ριλπιβιρίνη; τους NRTIs αβακαβίρη, διδανασίνη, εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη, δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, ή ζιδοβουδίνη; τους PIs δαρουναβίρη ή ινδιναβίρη; τον αναστολέα σύντηξης ενφουβιρίδη; τον CCR5 ανταγωνιστή συνυποδοχέα maraviroc; ή τον αναστολέα της μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης ραλτεγκραβίρη.

Αντοχή

Σε καλλιέργεια Κυττάρων

Στελέχη ανθεκτικά στο doravirine επιλέχθηκαν σε κυτταρική καλλιέργεια ξεκινώντας από άγριο τύπο HIV-1 διαφορετικών προελεύσεων και υποτύπων, καθώς και NNRTI-ανθεκτικό HIV-1. Οι προκληθείσες υποκαταστάσεις αμινοξέων της RT που παρατηρήθηκαν περιελάμβαναν: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227I, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L και Y318F. Οι υποκαταστάσεις V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L και Y318F επέφεραν μειώσεις στην ευαισθησία στο doravirine κατά 3,4 έως 70 φορές. Η Y318F σε συνδυασμό με την V106A, V106M, V108I και F227C επέφερε μεγαλύτερες μειώσεις στην ευαισθησία στο doravirine από ότι η Y318F μόνο, η οποία επέφερε μία μείωση στην ευαισθησία στο doravirine κατά 10 φορές. Οι συχνές NNRTI-ανθεκτικές μεταλλάξεις (K103N, Y181C) δεν επιλέχθηκαν στην *in vitro* μελέτη. V106A (αποδίδοντας μια αλλαγή περίπου στο 19) εμφανίστηκε ως μια αρχική υποκατάσταση στον υπότυπο ιού B, και V106A ή M στον υπότυπο A και C του ιού. Στη συνέχεια προέκυψαν υποκαταστάσεις των F227(L/C/V) ή L234I επιπροσθέτως με το V106 (οι διπλές μεταλλάξεις οδήγησαν σε μια αλλαγή > 100).

Σε κλινικές δοκιμές

Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν

Οι κλινικές μελέτες Φάσης 3, DRIVE-FORWARD και DRIVE-AHEAD, περιελάμβαναν ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν ($n = 747$) όπου οι παρακάτω υποκαταστάσεις NNRTI ήταν μέρος των κριτηρίων αποκλεισμού: 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.

Η ακόλουθη αντοχή *de novo* παρατηρήθηκε στο υποσύνολο ανάλυσης αντοχής (με HIV-1 RNA μεγαλύτερο από 400 αντίγραφα ανά mL σε ιολογική αποτυχία ή πρόωμη διακοπή από την μελέτη και έχοντας δεδομένα αντοχής).

Πίνακας 3. Ανάπτυξη αντοχής έως την εβδομάδα 96 σε πληθυσμό με ιολογική αποτυχία βάση πρωτοκόλλου + σε πληθυσμό με πρόωμη διακοπή της θεραπείας

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + NRTIs* (383)	DRV + r + NRTIs* (383)	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Επιτυχής γονότυπος, n	15	18	32	33
Γονοτυπική αντοχή στο				
DOR ή έλεγχος (DRV ή EFV)	2 (DOR)	0 (DRV)	8 (DOR)	14 (EFV)
Βασική θεραπεία NRTI	2**	0	6	5
M184I/V μόνο	2	0	4	4
K65R μόνο	0	0	1	0
K65R + M184I/V	0	0	1	1
*NRTIs στο DOR σκέλος: FTC/TDF (333) ή ABC/3TC (50); NRTIs στο DRV+r σκέλος: FTC/TDF (335) ή ABC/3TC (48)				
**Στα άτομα χορηγήθηκε FTC/TDF				
ABC= αβακαβίρη; FTC= εμπρισιταβίνη; DRV= δαρυναβίρη; r= ριτοναβίρη				

Οι προκληθείσες σχετιζόμενες υποκαταστάσεις αντοχής του doravirine της RT περιελάμβαναν μία ή και περισσότερες απο τις ακόλουθες: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R, και Y318Y/F.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες ασθενείς

Η μελέτη DRIVE-SHIFT περιελάμβανε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς (N = 670) χωρίς ιστορικό αποτυχίας της θεραπείας (βλ. παράγραφο, Κλινική εμπειρία). Μια τεκμηριωμένη απουσία γονοτυπικής αντοχής (πριν από την έναρξη της πρώτης θεραπείας) στο doravirine, τη λαμβουδίνη και την τενοφοβίρη ήταν μέρος των κριτηρίων ένταξης για ασθενείς που άλλαζαν από PI- ή INI-θεραπευτικό σχήμα. Οι NNRTI υποκαταστάσεις αποκλεισμού ήταν εκείνες που αναφέρονται παραπάνω (DRIVE-FORWARD και DRIVE-AHEAD), με εξαίρεση τις υποκαταστάσεις RT K103N, G190A και Y181C (αποδεκτές στη DRIVE-SHIFT). Η τεκμηρίωση της γονοτυπικής αντοχής πριν τη θεραπεία δεν ήταν απαραίτητη για ασθενείς που άλλαζαν από ένα θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε NNRTI.

Στην κλινική μελέτη DRIVE-SHIFT, κανένα άτομο δεν εμφάνισε γονοτυπική ή φαινοτυπική αντοχή σε DOR, 3TC ή TDF κατά τη διάρκεια των αρχικών 48 εβδομάδων (άμεση εναλλαγή θεραπείας, N=447) ή 24 εβδομάδων (καθυστερημένη εναλλαγή θεραπείας, N=209) της θεραπείας με DOR/3TC/TDF. Ένα άτομο ανέπτυξε RT M184M/I μετάλλαξη και φαινοτυπική αντοχή στα 3TC και FTC κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το βασικό θεραπευτικό τους σχήμα. Κανένα από τα 24 άτομα (11 στην ομάδα άμεσης εναλλαγής θεραπείας, 13 στην ομάδα καθυστερημένης εναλλαγής θεραπείας) με μεταλλάξεις NNRTI κατά την έναρξη (RT K103N, G190A ή Y181C) δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία κατά την εβδομάδα 48 ή κατά τη διακοπή.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Στην κλινική μελέτη IMPAACT 2014 (Πρωτόκολλο 027), κανένα άτομο το οποίο ήταν ιολογικά κατεσταλμένο κατά την έναρξη δεν πληρούσε τα κριτήρια για ανάλυση αντοχής. Ένα άτομο που δεν είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία και πληρούσε τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας βάσει πρωτοκόλλου (ορίζεται ως 2 διαδοχικά αποτελέσματα δοκιμών HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 200 αντίγραφα/ml) την ή μετά την Εβδομάδα 24 αξιολογήθηκε για την ανάπτυξη αντοχής. Δεν ανιχνεύθηκε εμφάνιση γονοτυπικής ή φαινοτυπικής αντοχής στο doravirine.

Διασταυρούμενη αντοχή

Το doravirine έχει αξιολογηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με αντοχή σε NNRTI (K103N n=7, G190A n=1). Όλοι οι ασθενείς ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι στα < 40 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποιο σημείο για τη μείωση της ευαισθησίας, που προκύπτει από διάφορες υποκαταστάσεις NNRTI και που σχετίζεται με μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας.

Εργαστηριακά στελέχη του HIV-1 που υποθάλπουν τις συχνές NNRTI-σχετιζόμενες μεταλλάξεις K103N, Y181C, ή K103N/Y181C υποκαταστάσεις της RT, παρουσίασαν μια μείωση μικρότερη από 3 φορές στην ευαισθησία στο doravirine σε σύγκριση με τον μη-μεταλλαγμένο ιό όταν αξιολογήθηκαν με την παρουσία 100 % φυσιολογικού ανθρώπινου ορού. Σε *in vitro* μελέτες το doravirine ήταν σε θέση να καταστείλει τις ακόλουθες NNRTI-σχετιζόμενες υποκαταστάσεις; K103N, Y181C, και G190A σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Μια ομάδα 96 ποικίλων κλινικά απομονωμένων στελεχών που περιείχαν NNRTI-σχετιζόμενες μεταλλάξεις αξιολογήθηκαν για την ευαισθησία τους στο doravirine με την παρουσία 10 % βόειου εμβρυϊκού ορού. Κλινικά απομονωμένα στελέχη που περιείχαν την Y188L υποκατάσταση ή τις V106 υποκαταστάσεις σε συνδυασμό με τις A98G, H221Y, P225H, F227C ή Y318F παρουσίασαν μια μεγαλύτερη από 100 φορές μειωμένη ευαισθησία στο doravirine. Άλλες σημαντικές NNRTI υποκαταστάσεις οδήγησαν σε μια αλλαγή 5-10 φορές (G190S (5.7), K103N/P225H (7.9), V108I/Y181C (6.9), Y181V (5.1)). Η κλινική σημασία μιας 5-10 φορές μειωμένης ευαισθησίας, δεν είναι γνωστή.

Οι θεραπευτικά σχετιζόμενες υποκαταστάσεις αντοχής του doravirine μπορεί να προσδίδουν διασταυρούμενη αντοχή στην εφαιβιρένζη, ριλπιβιρίνη, νεβιραπίνη και ετραβιρίνη. Από τους 8 ασθενείς που παρουσίασαν υψηλά επίπεδα αντοχής στην doravirine κατά την διάρκεια των πιλοτικών μελετών, 6 είχαν φαινοτυπική αντοχή στην EFV και στην νεβιραπίνη, 3 στην ριλπιβιρίνη και 3 είχαν μερική αντοχή στην ετραβιρίνη με βάση τον Monogram Phenosense προσδιορισμό.

Κλινική εμπειρία

Ενήλικα άτομα που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του doravirine βασίζεται στις αναλύσεις δεδομένων 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές δοκιμές Φάσης 3, (DRIVE-FORWARD και DRIVE-AHEAD) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν (n = 1494). Ανατρέξτε στην ενότητα Αντοχή για υποκαταστάσεις NNRTI που ήταν μέρος των κριτηρίων αποκλεισμού.

Στην μελέτη DRIVE-FORWARD, 766 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση είτε doravirine 100 mg ή δαρουναβίρη + ριτοναβίρη 800+100 mg άπαξ ημερησίως, κάθε μια σε συνδυασμό με εμπρισιταβίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (FTC/TDF) ή αβακαβίρη/λαμβουδίνη (ABC/3TC) επιλεγμένες από τον ερευνητή. Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 33 έτη (εύρος 18 έως 69 έτη), 86 % είχαν αριθμό CD4⁺ T λεμφοκυττάρων μεγαλύτερο από 200 κύτταρα ανα mm³, 84 % ήταν άνδρες, 27 % ήταν μη-λευκοί, 4 % είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή ηπατίτιδας C, 10 % είχε ιστορικό AIDS, 20 % είχε HIV-1 RNA μεγαλύτερο από 100.000 αντίγραφα ανά ml, στο 13 % είχε χορηγηθεί ABC/3TC και στο 87 % είχε χορηγηθεί FTC/TDF. Αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Στην μελέτη DRIVE-AHEAD, 728 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση είτε doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) ή εφαιβιρένζη/εμπρισιταβίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (EFV/FTC/TDF) άπαξ ημερησίως. Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 31 έτη (εύρος 18 έως 70 έτη), 85 % ήταν άνδρες, 52 % ήταν μη-λευκοί, 3 % είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C, 14 % είχε ιστορικό AIDS, 21 % είχε HIV-1 RNA \geq 100.000 αντίγραφα ανά ml, και 12 % είχε αριθμό CD4⁺ T λεμφοκυττάρων < 200 κύτταρα ανά mm³. Αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Τα αποτελέσματα των μελετών DRIVE-FORWARD και DRIVE-AHEAD κατά την εβδομάδα 48 και 96 παρατίθενται στον Πίνακα 4. Τα θεραπευτικά σχήματα του doravirine παρουσίασαν συμβατή αποτελεσματικότητα μεταξύ των δημογραφικών και των αρχικών προγνωστικών παραγόντων.

Πίνακας 4: Απόκριση αποτελεσματικότητας (< 40 αντίγραφα/mL, Snapshot προσέγγιση) στις βασικές μελέτες

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTIs (383)	DRV + r + 2 NRTIs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Εβδομάδα 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Διαφορά (95 % CI)	4.2 % (-1.4%, 9.7 %)		4.1 % (-1.5 %, 9.7 %)	
Εβδομάδα 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Διαφορά (95 % CI)	7.6 % (1.0 %, 14.2 %)		3.3 % (-3.1 %, 9.6 %)	
Αποτέλεσμα Εβδομάδας 48 (< 40 αντίγραφα/ml) ανά παράγοντα πριν την έναρξη της θεραπείας				
HIV-1 RNA αντίγραφα/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 %)
Αριθμός κυττάρων CD4, κύτταρα/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 υποκείμενη θεραπεία				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Υπότυπος Ιού				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
μη-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Μέση Μεταβολή CD4 από τα αρχικά επίπεδα				
Εβδομάδα 48	193	186	198	188
Εβδομάδα 96	224	207	238	223

* Κατά την Εβδομάδα 96, κάποια άτομα με έλλειψη HIV-1 RNA αποκλείστηκαν από την ανάλυση.

Η P007 ήταν μια μελέτη Φάσης 2b σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή (n = 340). Στο Μέρος I, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μια από τις 4 δόσεις του doravirine ή της EFV, καθεμία σε συνδυασμό με FTC/TDF. Μετά την εβδομάδα 24, όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν doravirine μετέβησαν (ή διατηρήθηκαν) σε doravirine 100 mg. Επιπλέον ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο Μέρος II για να λάβουν είτε doravirine 100 mg ή EFV, καθεμία σε συνδυασμό με FTC/TDF. Και στα δύο μέρη της μελέτης, το doravirine και η EFV χορηγήθηκαν ως τυφλή θεραπεία και οι FTC/TDF χορηγήθηκαν ως ανοικτού σχεδιασμού.

Πίνακας 5 : Απόκριση αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24 (Snapshot προσέγγιση)

	Doravirine 25 mg (N=40) n (%)	Doravirine 50 mg (N=43) n (%)	Doravirine 100 mg (N=42) n (%)	Doravirine 200 mg (N=41) n (%)	Εφαβιρέν ζη 600 mg (N=42) n (%)
HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Διαφορά των θεραπειών † (95 % CI) ††	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6.6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Μέση μεταβολή CD4 από τα αρχικά επίπεδα (κύτταρα /mm³) **	154	113	134	141	121
† Μια θετική τιμή ευνοεί το doravirine έναντι της εφραβιρένζης. †† Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (95 % CIs) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Miettinen και Nurminen με βάρη ανάλογα με το μέγεθος του κάθε στρώματος (διαλογή HBV-1 RNA > 100.000 αντίγραφα/ml ή ≤ 100.000 αντίγραφα/ml). **Προσέγγιση διαχείρισης ελλειπόντων δεδομένων: Προσέγγιση Παρατηρούμενης αποτυχίας (OF). Ο αρχικός αριθμός των κυττάρων CD4 δεν συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση για τα άτομα που διέκοψαν την καθορισμένη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Σημείωση: Και το doravirine και η εφραβιρένζη χορηγήθηκαν με εμπρισταβίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (FTC/TDF).					

Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα της εναλλαγής θεραπείας από ένα βασικό θεραπευτικό σχήμα αποτελούμενο από δύο αναστολείς νουκλεοσιδικής ανάστροφης μεταγραφάσης σε συνδυασμό με ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης συνδυασμένους με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, ή ελβιτεγκραβίρη μετά από ενίσχυση με κομπισιστάτη, ή NNRTI σε DOR/3TC/TDF αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής-επισήμανσης μελέτη (DRIVE-SHIFT) σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη. Οι δοκιμαζόμενοι έπρεπε να είναι ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα /ml) στο βασικό θεραπευτικό τους σχήμα για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την εισαγωγή στη μελέτη, χωρίς ιστορικό ιολογικής αποτυχίας και με τεκμηριωμένη απουσία υποκαταστάσεων RT που παρέχουν αντοχή στο doravirine, στη λαμβουδίνη και στην τενοφοβίρη (βλέπε παράγραφο Αντοχή). Οι δοκιμαζόμενοι τυχαιοποιήθηκαν είτε για να μεταβούν σε DOR/3TC/TDF κατά την έναρξη της θεραπείας [N = 447, Ομάδα Άμεσης Εναλλαγής Θεραπείας (ΟΑΕΘ)], είτε να παραμείνουν στο βασικό θεραπευτικό τους σχήμα μέχρι την Εβδομάδα 24, οπότε μετέβησαν σε DOR/3TC/TDF [N = 223, Ομάδα Καθυστερημένης Εναλλαγής Θεραπείας (ΟΚΕΘ)]. Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των δοκιμαζομένων ήταν 43 έτη, το 16 % ήταν γυναίκες και το 24 % ήταν μη-λευκοί.

Στη μελέτη DRIVE-SHIFT, η άμεση μετάβαση σε DOR/3TC/TDF αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη κατά την Εβδομάδα 48 σε σύγκριση με τη συνέχιση του βασικού θεραπευτικού σχήματος κατά την Εβδομάδα 24, όπως εκτιμήθηκε από την αναλογία των δοκιμαζομένων με HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα/ml. Τα αποτελέσματα της θεραπείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Συμβατά συγκριτικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε κάθε ομάδα θεραπείας κατά την Εβδομάδα 24.

Πίνακας 6: Απόκριση αποτελεσματικότητας (Snapshot προσέγγιση) στη μελέτη DRIVE-SHIFT.

Αποτέλεσμα	DOR/3TC/TDF Απαξ Ημερησίως ΟΑΕΘ Εβδομάδα 48 N=447	Βασικό Θεραπευτικό σχήμα ΟΚΕΘ Εβδομάδα 24 N=223
HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα/ml	90 %	93 %
ΟΑΕΘ-ΟΚΕΘ, Διαφορά (95 % CI)*	-3.6 % (-8.0 %, 0.9 %)	
Αναλογία (%) ατόμων με HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα/ml ανά αγωγή κατά την έναρξη της μελέτης		
Ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης συνδυασμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Ελβιτεγκραβίρη μετά από ενίσχυση με κομπισιστάτη	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Αναλογία (%) ατόμων με HIV-1 RNA < 40 αντίγραφα/ml ανά αριθμό κυττάρων CD4⁺ T λεμφοκυττάρων (κύτταρα/mm³) κατά την έναρξη		
< 200 κύτταρα/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 κύτταρα /mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
HIV-1 RNA ≥ 40 αντίγραφα/mL[†]	3 %	4 %
Χωρίς ιολογικά δεδομένα εντός της χρονικής περιόδου της μελέτης	8 %	3 %
Διακοπή της μελέτης λόγω ΑΕ ή Θανάτου [‡]	3 %	0
Διακοπή της μελέτης λόγω Διαφορετικών Αιτιών [§]	4 %	3 %
Ελλειπή δεδομένα κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου της μελέτης αλλά συνέχισαν το φάρμακο της μελέτης	0	0
*Το διάστημα εμπιστοσύνης (95 % CIs) της διαφοράς θεραπείας υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Mantel-Haenszel.		
[†] Περιλαμβάνει άτομα που διέκοψαν τη θεραπεία της μελέτης ή την μελέτη πριν την Εβδομάδα 48 για ΟΑΕΘ ή πριν την Εβδομάδα 24 για ΟΚΕΘ λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και άτομα με HIV-1 RNA ≥ 40 αντίγραφα/mL στο χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 48 για ΟΑΕΘ και στο χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 24 για ΟΚΕΘ.		
[‡] Περιλαμβάνει άτομα που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) ή θανάτου, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου χρονικού παραθύρου.		
[§] Διαφορετικές αιτίες περιλαμβάνουν: απώλεια παρακολούθησης, μη συμμόρφωση με τη θεραπεία της μελέτης, απόφαση γιατρού, απόκλιση πρωτοκόλλου, απόσυρση του ατόμου.		
Βασικό θεραπευτικό σχήμα = ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης συνδυασμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη (συγκεκριμένα αταζαναβίρη, δαρουναβίρη ή λοπιναβίρη), ή ελβιτεγκραβίρη μετά από ενίσχυση με κομπισιστάτη, ή NNRTI (συγκεκριμένα εφραβιρένζη, νεβιραπίνη ή ριλπιβιρίνη), το καθένα χορηγήθηκε με δύο NRTIs.		

Διακοπή λόγω Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση που συνδύασε στοιχεία από δύο δοκιμές σε άτομα που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (P 007 και DRIVE-AHEAD), μια χαμηλότερη αναλογία ατόμων, που διέκοψαν λόγω μίας ανεπιθύμητης ενέργειας κατά την εβδομάδα 48, παρατηρήθηκε στην θεραπευτική ομάδα (2.8 %) του doravirine σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή αγωγή (100 mg) σε σύγκριση με

την θεραπευτική ομάδα της EFV (6.1 %) σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή αγωγή (διαφορά των θεραπειών -3.4 %, τιμή p 0.012).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του doravirine αξιολογήθηκε σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (DOR/3TC/TDF) σε μία ανοιχτής επισήμανσης μελέτη ενός σκέλους, σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών (IMPAACT 2014 (Πρωτόκολλο 027)).

Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία των ατόμων ήταν 15 έτη (εύρος: 12 έως 17), 58 % ήταν γυναίκες, 78 % ήταν Ασιάτες και 22 % ήταν Μαύροι, και ο διάμεσος αριθμός CD4+ T κυττάρων ήταν 713 κύτταρα ανά mm³ (εύρος: 84 έως 1,397). Μετά την μετάβαση σε DOR/3TC/TDF, το 95 % (41/43) των ιολογικά κατεσταλμένων ατόμων παρέμειναν κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) την Εβδομάδα 24 και το 93 % (40/43) παρέμειναν κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) την Εβδομάδα 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με doravirine σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την λοίμωξη από τον Ιό Ανοσοανεπάρκειας-1 στους ανθρώπους (HIV-1). Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική του doravirine έχει μελετηθεί σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του doravirine είναι παρόμοιες σε υγιή άτομα και σε άτομα με λοίμωξη HIV-1. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε γενικότερα μέχρι την ημέρα 2 δοσολογίας άπαξ ημερησίως, με αναλογίες συσσώρευσης 1,2 έως 1,4 για τις συγκεντρώσεις AUC₀₋₂₄, C_{max} και C₂₄. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Doravirine σε σταθεροποιημένη κατάσταση έπειτα από χορήγηση 100 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, σύμφωνα με μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, παρατίθενται παρακάτω.

Παράμετρος GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μg·h/ml	C _{max} μg/ml	C ₂₄ μg/ml
Doravirine 100 mg άπαξ ημερησίως	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

GM: Γεωμετρικός μέσος όρος, % CV: Γεωμετρικός συντελεστής διακύμανσης

Μετά τη χορήγηση από του στόματος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Το doravirine έχει απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα που υπολογίστηκε σε περίπου 64 % για το δισκίο των 100 mg.

Επίδραση της τροφής στην απο στόματος απορρόφηση

Η χορήγηση ενός δισκίου doravirine με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σε υγιή άτομα οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων AUC και C₂₄ του doravirine κατά 16 % και 36 % αντίστοιχα, ενώ η συγκέντρωση C_{max} δεν επηρεάστηκε σημαντικά.

Κατανομή

Με βάση τη χορήγηση μίας ενδοφλέβιας μικρο-δόσης, ο όγκος κατανομής του doravirine είναι 60,5 λίτρα. Το doravirine δεσμεύεται περίπου κατά 76 % στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, το doravirine μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A.

Αποβολή

Το doravirine έχει τελικό χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) περίπου 15 ώρες. Το doravirine αποβάλλεται κυρίως μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου από το CYP3A4. Η χολική απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να συμβάλει στην εξάλειψη του doravirine, αλλά αυτή η οδός απομάκρυνσης δεν αναμένεται να είναι σημαντική. Η απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμακευτικού προϊόντος μέσω των ούρων είναι μικρή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απέκκριση του doravirine είναι μικρή. Σε μια μελέτη που συνέκρινε 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με 8 άτομα χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, η έκθεση μονής δόσης του doravirine ήταν 31 % υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού που περιελάμβανε άτομα με χαμηλά επίπεδα CrCl μεταξύ 17 και 317 ml/λεπτό, η νεφρική λειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του doravirine. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το doravirine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το doravirine μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Δεν υπήρχε καμία κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική του doravirine σε μια μελέτη που συνέκρινε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ταξινομημένη κατά Child Pugh βαθμολογία Β κυρίως λόγω της αυξημένης βαθμολογίας εγκεφαλοπάθειας και ασκίτη) με 8 άτομα χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το doravirine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμολογία C) (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μέσες εκθέσεις σε doravirine ήταν παρόμοιες σε 54 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και βάρους τουλάχιστον 35 kg οι οποίοι έλαβαν doravirine ή doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης στην IMPAACT 2014 (Πρωτόκολλο 027) σε σχέση με ενήλικες μετά τη χορήγηση doravirine ή doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες του doravirine σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά τη χορήγηση doravirine ή doravirine/λαμβουδίνη/δισοπροξίλη της τενοφοβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και βάρους τουλάχιστον 35 kg

Παράμετρος*	Doravirine [†]
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	16,4 (24)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1,03 (16)
C ₂₄ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0,379 (42)

*Παρουσιάζεται ως γεωμετρικός μέσος όρος (% CV: γεωμετρικός συντελεστής διακύμανσης)
[†]Από την πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική (PK) ανάλυση (n=54)
Συντομογραφίες: AUC=περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου συγκέντρωσης, C_{max}= μέγιστη συγκέντρωση, C₂₄= συγκέντρωση στις 24 ώρες

Ηλικιωμένοι

Αν και συμπεριλήφθηκε ένας περιορισμένος αριθμός ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω (n=36), δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του doravirine σε άτομα ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών σε σύγκριση με άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών σε μια δοκιμή Φάσης 1 ή σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φύλο

Δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ των ανδρών και των γυναικών στο doravirine.

Φυλή

Δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σημαντικές φυλετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του doravirine με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε υγιή και με λοίμωξη HIV-1 άτομα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες αναπαραγωγής με από του στόματος χορηγούμενο doravirine, έχουν πραγματοποιηθεί σε αρουραίους και κουνέλια σε εκθέσεις περίπου 9 φορές (αρουραίοι) και 8 φορές (κουνέλια) την ανθρώπινη έκθεση σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (RHD), χωρίς επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (αρουραίοι και κουνέλια) ή προ/μεταγεννητική (αρουραίοι) ανάπτυξη. Μελέτες σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι το doravirine μεταφέρεται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα, με εμβρυϊκές συγκεντρώσεις στο πλάσμα έως και 40% (κουνέλια) και 52% (αρουραίοι) από εκείνες των μητρικών συγκεντρώσεων που παρατηρούνται κατά την 20ή Ημέρα κύησης.

Το doravirine απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν μετά από του στόματος χορήγηση, με συγκεντρώσεις γάλακτος περίπου 1,5 φορές υψηλότερες από εκείνες των μητρικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Καρκινογένεση

Μακροπρόθεσμες, από του στόματος, μελέτες καρκινογόνου δράσης του doravirine σε ποντίκια και αρουραίους δεν παρουσίασαν στοιχεία ενδεχόμενης καρκινογένεσης σε εκθέσεις έως 6 φορές (ποντίκια) και 7 φορές (αρουραίοι) από την ανθρώπινη έκθεση σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (RHD).

Μεταλλαξιογένεση

Το doravirine δεν ήταν γονοτοξικό σε μια ομάδα *in vitro* ή *in vivo* δοκιμασιών.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην γονιμότητα, την ικανότητα ζευγαρώματος ή την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη όταν το doravirine χορηγήθηκε σε αρουραίους έως 7 φορές την ανθρώπινη έκθεση σύμφωνα με την RHD.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Υπρομελλόζη οξική-ηλεκτρική
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Οξείδιο πυριτίου, κolloειδές άνυδρο (E551)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Κηρός καρναούβης (E903)
Υπρομελλόζη (E464)
Λακτόζη μονοϋδρική
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη (E1518)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, χρησιμοποιήστε εντός 35 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη έτσι ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό μέσο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης. Για τις συνθήκες φύλαξης της φιάλης μετά το πρώτο άνοιγμα, δείτε την παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί περιέχει μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο και με πήγμα οξειδίου του πυριτίου ως αφυγραντικό μέσο.

Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας:

- 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

ΟΛΛΑΝΔΙΑ

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ (7), της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων;
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pifeltro 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
doravirine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg doravirine.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Καταπίνεται ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pifeltro

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα της φιάλης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pifeltro 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
doravirine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg doravirine.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Καταπίνεται ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1332/001

EU/1/18/1332/002 90 (3 x 30) δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Pifeltro 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία doravirine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Pifeltro και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pifeltro
3. Πώς να πάρετε το Pifeltro
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pifeltro
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pifeltro και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Pifeltro

Το Pifeltro χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV (‘ιός ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας’). Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται ‘αντιρετροϊκά φάρμακα’.

Το Pifeltro περιέχει τη δραστική ουσία doravirine - ένας αναστολέας της μη-νουκλεοσιδικής ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI).

Ποια είναι η χρήση του Pifeltro

Το Pifeltro χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 35 kg . Ο ιός HIV είναι ο ιός που προκαλεί το AIDS (‘σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας’). Δεν πρέπει να πάρετε το Pifeltro εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι ο ιός που προκαλεί τη μόλυνση σας είναι ανθεκτικός στο doravirine.

Το Pifeltro πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τον ιό HIV.

Πώς δρα το Pifeltro

Όταν χρησιμοποιείται με άλλα φάρμακα, το Pifeltro λειτουργεί παρεμποδίζοντας τον ιό HIV να δημιουργήσει περισσότερους ιούς στο σώμα σας. Αυτό θα βοηθήσει:

- στο να μειωθεί η ποσότητα του HIV στο αίμα σας (αυτό ονομάζεται το ‘ικό σας φορτίο’)
- στο να αυξήσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ‘CD4⁺ T’. Αυτό μπορεί να ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου ή λοίμωξης, επειδή το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι ασθενές.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pifeltro

Μην πάρετε το Pifeltro

- εάν είστε αλλεργικοί στο doravirine ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου που αναφέρεται στην παράγραφο 6.
- εάν ήδη λαμβάνετε τα παρακάτω φάρμακα:
 - καρβαμαζεπίνη, oxcarbazepine, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη (φάρμακα για σπασμούς)
 - ριφαμπικίνη, rifapentine (φάρμακα για την φυματίωση)
 - υπερίκο (*Hypericum perforatum*, βότανο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος) ή τα προϊόντα που το περιέχουν
 - μιτοτάνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου)
 - enzalutamide (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη)
 - lumacaftor (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης)

Μην πάρετε το Pifeltro εάν τα παραπάνω ισχύουν για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Pifeltro. Δείτε επίσης την παράγραφο "Άλλα φάρμακα και Pifeltro"

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Pifeltro.

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Αυτό μπορεί να συμβεί όταν αρχίσετε να παίρνετε οποιοδήποτε φάρμακο για τον ιό HIV, συμπεριλαμβανομένου αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Το ανοσοποιητικό σας σύστημα μπορεί να ενισχυθεί και να αρχίσει να καταπολεμά τις λοιμώξεις που έχουν κρυφτεί στο σώμα σας για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν αρχίσετε να έχετε νέα συμπτώματα μετά την έναρξη του φαρμάκου HIV.

Αυτοάνοσες διαταραχές (μια κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με βάρος μικρότερο από 35 kg. Η χρήση του Pifeltro σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με βάρος μικρότερο από 35 kg δεν έχει μελετηθεί ακόμα.

Άλλα φάρμακα και Pifeltro

Ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας του Pifeltro και το Pifeltro μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν κάποια άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που δεν πρέπει να παίρνετε με το Pifeltro. Δείτε τη λίστα στην παράγραφο "Μην πάρετε το Pifeltro".

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε τα ακόλουθα φάρμακα με το Pifeltro, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία των φαρμάκων σας:

- bosentan (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πνευμονοπάθειας)
- dabrafenib (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος)
- λεσινουράδη, (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)
- μοδαφινίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπνηλίας)

- ναφκιλλίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων)
- ριφαμπουτίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- telotristat ethyl (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση διάρροιας σε άτομα με σύνδρομο καρκινοειδούς)
- θειοριδαζίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια)

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι πρέπει να λάβετε αυτά τα φάρμακα με το Pifeltro, ένα δισκίο doravirine θα πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (με περίπου 12 ώρες διαφορά).

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγχει τα επίπεδα του αίματός σας ή να παρακολουθήσει για ανεπιθύμητες ενέργειες εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα με το Pifeltro:

- sirolimus (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ανοσολογικής ανταπόκρισης του οργανισμού σας μετά από μία μεταμόσχευση)
- tacrolimus (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ανοσολογικής ανταπόκρισης του οργανισμού σας μετά από μία μεταμόσχευση)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης του Pifeltro. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν είναι γνωστό εάν θα βλάψει το μωρό σας ενώ είστε έγκυος.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή οδηγείτε με ποδήλατο ή χειρίζεστε μηχανές εάν αισθάνεστε ζάλη, κούραση ή υπνηλία μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου

Τα δισκία Pifeltro περιέχουν λακτόζη

Εάν έχετε πληροφορηθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία στην λακτόζη, ενημερώστε τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Pifeltro

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Συμβουλευτείτε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν δεν είστε βέβαιοι. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τον ιό HIV.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 δισκίο άπαξ ημερησίως. Εάν παίρνετε ορισμένα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει την ποσότητα του doravirine που παίρνετε. Βλέπε παράγραφο "Άλλα φάρμακα και Pifeltro" για την λίστα των φαρμακευτικών προϊόντων.

Παίρνοντας αυτό το φάρμακο

- Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο (μην το θρυμματίζετε ή μασάτε).
- Αυτό το φάρμακο μπορεί να ληφθεί με τροφή ή μεταξύ γευμάτων.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pifeltro από την κανονική

Μην υπερβείτε τη συνιστώμενη δοσολογία. Αν κατά λάθος πάρετε περισσότερο, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pifeltro

- Είναι σημαντικό να μην ξεχάσετε ή να παραλείψετε δόσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν η επόμενη δόση σας αναμένεται εντός 12 ωρών, παραλείψτε τη δόση που χάσατε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.
- Εάν δεν είστε σίγουροι για το τι πρέπει να κάνετε, καλέστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Pifeltro

Φροντίστε να μην σας εξαντληθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Ανανεώστε την ιατρική σας συνταγή ή συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν εξαντληθεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μη διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου σας, χωρίς πρώτα να μιλήσετε με το γιατρό σας.

Συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ασθενείς:

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολίες ύπνου (αϋπνία)
- κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία
- ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, εμετός, αέρια (μετεωρισμός)
- εξάνθημα
- κόπωση

Οι εξετάσεις αίματος μπορεί να παρουσιάζουν:

- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT)

Όχι συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ασθενείς:

- εφιάλτες, κατάθλιψη, άγχος, ευερεθιστότητα, σύγχυση, ιδεασμός αυτοκτονίας
- διαταραχές συγκέντρωσης, προβλήματα μνήμης, μυρμηκίαση των χεριών και των ποδιών, μυϊκή δυσκαμψία κακή ποιότητα ύπνου
- υπέρταση
- δυσκοιλιότητα, κοιλιακή δυσφορία, διογκωμένο ή φουσκωμένο στομάχι (διάταση της κοιλίας), δυσπεψία, μαλακά κόπρανα, κοιλιακοί σπασμοί,
- φαγούρα
- πόνος στους μύς, πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθημα αδυναμίας, γενική αίσθηση αδιαθεσίας

Οι εξετάσεις αίματος μπορεί επίσης να παρουσιάζουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφορικών αλάτων
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (AST)
- αυξημένα επίπεδα λιπάσης
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης
- μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Σπάνιες: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 1.000 ασθενείς:

- επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις, διαταραχή προσαρμογής στις αλλαγές, μεταβολή διάθεσης, υπνοβασία
- δυσκολία στην αναπνοή, πρησμένες αμυγδαλές
- αίσθημα ατελούς αφόδευσης
- φλεγμονή του δέρματος λόγω αλλεργίας, ερυθρότητα στα μάγουλα, τη μύτη, το πηγούνι ή το μέτωπο, διογκώσεις ή σπυράκια στο πρόσωπο
- νεφρική βλάβη, νεφρικά προβλήματα, πέτρες στα νεφρά
- πόνο στο θώρακα, αίσθημα κρύου, πόνος, δίψα

Οι εξετάσεις αίματος μπορεί να παρουσιάζουν:

- μειωμένα επίπεδα μαγνησίου
- αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pifeltro

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά το EXP. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 35 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.
- Η φιάλη περιέχει αφυγραντικό μέσο που προστατεύει τα δισκία από την υγρασία. Κρατήστε το αφυγραντικό μέσο μέσα στη φιάλη και μην το πετάξετε μέχρι να ολοκληρώσετε τη λήψη όλου του φαρμάκου.
- Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pifeltro

- Η δραστική ουσία είναι το doravirine 100 mg.
- Τα άλλα έκδοχα είναι καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη E468; υπρομελλόζη οξική-ηλεκτρική; λακτόζη μονοϋδρική; μαγνήσιο στεατικό E470b; κυτταρίνη μικροκρυσταλλική E460; και οξείδιο πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο E551. Τα δισκία είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και με υλικό επικάλυψης που περιέχει τα ακόλουθα συστατικά: Κηρός καρναούβης E903; υπρομελλόζη E464; λακτόζη μονοϋδρική; τιτανίου διοξείδιο E171; και τριακετίνη E1518.

Εμφάνιση του Pifeltro και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pifeltro είναι διαθέσιμο ως άσπρο, ωοειδές επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο και είναι χαραγμένο με το εταιρικό λογότυπο και το 700 στη μια πλευρά και με κενή σήμανση στην άλλη πλευρά.

Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας:

- 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.